

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu tıbbi ürün ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. Bakınız "Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?"

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

REKAMBYS 600 mg/2 mL IM Enjeksiyonluk Uzatılmış Salımlı Süspansiyon
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

2 mL flakon

Her bir 2 mL flakon 600 mg rilpivirin içerir

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyon için uzun salımlı süspansiyon
Beyaz ila beyaza yakın süspansiyon.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

REKAMBYS stabil bir antiretroviral rejimi ile virolojik olarak baskılanmış olan (her mL'de 50 kopyadan daha az HIV-1 RNA) ve NNRTI ve INI sınıfı ajanlara karşı mevcut ya da geçmişte viral direnç bulgusu ve virolojik başarısızlık öyküsü bulunmayan erişkin hastalardaki insan immün yetmezlik virüsü tip 1 (HIV-1) enfeksiyonunun tedavisinde, kabotegravir enjeksiyonu ile kombine kullanımda endikedir (bkz. Bölüm 4.2, 4.4 ve 5.1).

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Tedavi HIV enfeksiyonunun yönetiminde deneyimli bir hekim tarafından reçete edilmelidir. Her bir enjeksiyon sağlık mesleği mensubu tarafından uygulanmalıdır.

REKAMBYS'e başlamadan önce sağlık mesleği mensubu, gerekli enjeksiyon planını kabul eden hastaları dikkatlice seçmeli ve viral baskılamayı devam ettirmek ve unutulmuş dozlarla ilişkili viral geri tepme (rebound) ve potansiyel direnç gelişimi riskini azaltmak için planlanan dozlama vizitlerine bağlı kalmanın önemi hakkında onları bilgilendirmelidir.

REKAMBYS + kabotegravir enjeksiyonu ile tedavinin sonlandırılmasının ardından, son 1 aylık REKAMBYS enjeksiyonundan en geç bir ay sonra veya son 2 aylık REKAMBYS enjeksiyonundan en geç iki ay sonra tamamen baskılayıcı bir antiretroviral rejim alternatifi seçilmesi gereklidir (bkz. Bölüm 4.4).

Önerilen dozlama için kabotegravir enjeksiyonunun reçeteleme bilgisine başvurulmalıdır.



Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

Oral giriş

REKAMBYS başlanmadan önce, hastanın rilpivirin ve kabotegravir tolerabilitesinin değerlendirilmesi için yaklaşık 1 ay boyunca (en az 28 gün) rilpivirin oral tabletler ile birlikte kabotegravir oral tabletler kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4). Bir adet rilpivirin 25 mg tablet bir yemek öğünü ile birlikte alınmalı ve günde bir kere bir adet kabotegravir 30 mg tablet ile birlikte uygulanmalıdır.

Ayda 1 dozlama

Başlatma enjeksiyonu (3 mL'ye karşılık gelen 900 mg)

Oral giriş döneminin son gününde, rilpivirinin erişkinlerde önerilen başlatma enjeksiyonu dozu 3 mL'lik (900 mg) tek bir intramüsküler enjeksiyondur.

Devam enjeksiyonu (2 mL'ye karşılık gelen 600 mg)

Başlatma enjeksiyonundan sonra, rilpivirinin erişkinlerde önerilen devam enjeksiyonu dozu ayda 2 mL'lik (600 mg) tek bir intramüsküler enjeksiyondur. Hastalara, aylık enjeksiyon planı tarihinden 7 gün öncesine veya sonrasında kadar enjeksiyon uygulanabilir.

Tablo 1: Erişkin hastalarda önerilen oral giriş ve aylık dozlama planı

Tıbbi Ürün	Oral Giriş	IM Başlatma enjeksiyonları	IM Devam enjeksiyonları
	1. Ay boyunca (En az 28 gün)	2. Ayda	3. Aydan itibaren
Rilpivirin	Günde bir kere 25 mg	900 mg	Aylık 600 mg
Kabotegravir	Günde bir kere 30 mg	600 mg	Aylık 400 mg

IM = İnamüsküler enjeksiyon.

İki ayda bir dozlama

Başlatma Enjeksiyonları - 1 ay arayla (3 mL'ye karşılık gelen 900 mg)

Oral giriş döneminin son gününde, erişkinlerde önerilen ilk rilpivirin enjeksiyonu dozu tek bir 900 mg intramüsküler enjeksiyondur (2. ay).

Bir ay sonra (3. ay), ikinci bir 900 mg intramüsküler enjeksiyon uygulanmalıdır. İkinci 900 mg enjeksiyon, hastalara planlanmış doz tarihinden 7 gün öncesine veya sonrasında kadar verilebilir.

Devam Enjeksiyonları - 2 ay arayla (3 mL'ye karşılık gelen 900 mg)

Başlatma enjeksiyonlarından sonra, erişkinlerde önerilen rilpivirin devam enjeksiyonu dozu, 5. aydan itibaren 2 ayda bir uygulanan tek bir 900 mg intramüsküler enjeksiyondur. Hastalara, 2 aylık enjeksiyon planı tarihinden 7 gün öncesine veya sonrasında kadar enjeksiyonlar uygulanabilir.

Tablo 2: Erişkin hastalarda önerilen oral giriş ve 2 ayda bir dozlama planı

Tıbbi Ürün	Oral Giriş	IM Başlatma enjeksiyonları	IM Devam enjeksiyonları
	1. Ayda (en az 28 gün)	2. ve 3. Aylarda	5. Aydan itibaren
Rilpivirin	Günde bir kere 25 mg	Aylık 900 mg	2 ayda bir 900 mg
Kabotegravir	Günde bir kere 30 mg	Aylık 600 mg	2 ayda bir 600 mg



Aylık Enjeksiyonlardan 2 Aylık Enjeksiyonlara Geçiş Yapılırken Dozlama Önerileri

Aylık devam enjeksiyonu planından 2 aylık devam enjeksiyonu planına geçiş yapan hastalar, son 600 mg REKAMBYS devam enjeksiyonu dozundan bir ay sonra tek bir 900 mg intramüsküler REKAMBYS enjeksiyonu ve sonrasında 2 ayda bir 900 mg almalıdır.

2 Aylık Enjeksiyonlardan Aylık Enjeksiyonlara Geçiş Yapılırken Dozlama Önerileri

İki aylık devam enjeksiyonu planından aylık devam enjeksiyonu planına geçiş yapan hastalar, son 900 mg REKAMBYS devam enjeksiyonu dozundan iki ay sonra tek bir 600 mg intramüsküler REKAMBYS enjeksiyonu ve sonrasında ayda bir 600 mg almalıdır.

Unutulan dozlar

Bir enjeksiyon vizitini unutan hastalar, tedaviye yeniden başlamanın uygun olduğundan emin olmak için klinik açıdan yeniden değerlendirilmelidir. Unutulan bir enjeksiyon sonrası doz önerileri için Tablo 3 ve 4'e bakınız.

Unutulan aylık enjeksiyon (Ardışık En Fazla 2 Adet Aylık Enjeksiyonun Yerine Oral Dozlama)

Hasta planlanmış bir enjeksiyonu 7 günden daha uzun süre atlamayı planlıyorsa ardışık 2 aylık enjeksiyon viziti yerine günlük oral tedavi (bir rilpivirin tablet [25 mg] ve bir kabotegravir tablet [30 mg]) kullanılabilir. Oral tedavinin ilk dozu, REKAMBYS ve kabotegravirin son enjeksiyon dozlarından 1 ay (\pm 7 gün) sonra alınmalıdır. Tablo 3'te önerildiği gibi, oral doz uygulamasının tamamlandığı gün enjeksiyon dozuna yeniden başlanmalıdır.

İki aydan daha uzun sürenin telafi edilmesi gerekli olursa (örn. ikiden fazla aylık enjeksiyonun unutulması) en son REKAMBYS enjeksiyonundan bir ay (\pm 7 gün) sonra alternatif bir oral rejime başlanmalıdır.

Tablo 3: Aylık enjeksiyon dozlama rejimi alan hastalar için unutulan enjeksiyonlar veya oral tedaviden sonra REKAMBYS dozlama önerileri

Son enjeksiyondan beri geçen süre	Öneri
\leq 2 ay:	Mümkün olan en kısa sürede aylık 600 mg enjeksiyon planı ile devam edilir.
$>$ 2 ay:	Hastanın tedavisine 900 mg doz ile yeniden başlanır ve sonrasında aylık 600 mg enjeksiyon planına devam edilir.

Unutulan 2 aylık enjeksiyon (1 Adet 2 Aylık Enjeksiyonun Yerine Oral Dozlama)

Hasta planlanmış bir enjeksiyon vizitini 7 günden daha uzun süre atlamayı planlıyorsa '2 ayda bir' enjeksiyon viziti yerine günlük oral tedavi (bir rilpivirin tablet [25 mg] ve bir kabotegravir tablet [30 mg]) kullanılabilir. Oral tedavinin ilk dozu, REKAMBYS ve kabotegravirin son enjeksiyon dozlarından yaklaşık 2 ay (\pm 7 gün) sonra alınmalıdır. Tablo 4'te önerildiği gibi, oral doz uygulamasının tamamlandığı gün enjeksiyon dozuna yeniden başlanmalıdır.

İki aydan daha uzun sürenin telafi edilmesi gerekli olursa (örn. birden fazla '2 aylık' enjeksiyonun unutulması) final REKAMBYS enjeksiyonundan iki ay (\pm 7 gün) sonra alternatif bir oral rejime başlanmalıdır.

Tablo 4: 2 aylık enjeksiyon dozlama rejimi alan hastalar için unutulan enjeksiyonlar veya oral tedaviden sonra REKAMBYS dozlama önerileri

Unutulan Enjeksiyon Viziti	Son enjeksiyondan beri geçen süre	Öneri (tüm enjeksiyonlar 3 mL'dir)
----------------------------	-----------------------------------	------------------------------------



2. Enjeksiyon (3. Ay)	≤ 2 ay	Mümkün olan en kısa sürede 900 mg enjeksiyon ve iki ayda bir enjeksiyon planı ile devam edilir.
	> 2 ay	Hastanın tedavisine 900 mg doz ile yeniden başlanır ve bir ay sonra ikinci bir 900 mg başlatma enjeksiyonu uygulanır. Daha sonra, 2 ayda bir enjeksiyon planı izlenir.
3. veya sonraki Enjeksiyonlar (5. Aydan itibaren)	≤ 3 ay	Mümkün olan en kısa sürede 900 mg enjeksiyon ve iki ayda bir enjeksiyon planı ile devam edilir.
	> 3 ay	Hastanın tedavisine 900 mg doz ile yeniden başlanır ve bir ay sonra ikinci bir 900 mg başlatma enjeksiyonu uygulanır. Daha sonra, 2 ayda bir enjeksiyon planı izlenir.

Uygulama şekli

İntramüsküler kullanım içindir.

REKAMBYS'in yanlışlıkla bir kan damarı içine enjekte edilmemesine dikkat edilmelidir.

REKAMBYS bir sağlık mesleği mensubu tarafından uygulanmalıdır. Uygulama talimatları için kullanma talimatında yer alan "Kullanım Kılavuzu"na bakınız.

REKAMBYS her zaman kabotegravir enjeksiyonu ile birlikte uygulanmalıdır. REKAMBYS ve kabotegravir enjeksiyonları, aynı vizitte ayrı gluteal enjeksiyon bölgelerine uygulanmalıdır. Enjeksiyon sırası önemli değildir.

Sağlık mesleği mensupları REKAMBYS'i uygularken, iğnenin gluteus kasına ulaşmak için yeterli uzunlukta olduğundan emin olmak için hastanın beden kitle indeksini (BKİ) göz önünde bulundurmalıdır. Paket 1 enjeksiyon iğnesi ihtiva eder (bkz. Bölüm 6.5).

Flakon sıkıca tutularak, 10 saniye boyunca iyice çalkalanmalıdır. Flakon ters çevrilmeli ve resüspanسیون kontrol edilmelidir. Tekdüze görünmelidir. Süspanسیون tekdüze değilse, flakon yeniden çalkalanmalıdır. Küçük hava kabarcıklarının görülmesi normaldir.

Enjeksiyonlar ventrogluteal (önerilen) veya dorsogluteal bölgelere uygulanmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Geriyatrik popülasyon

REKAMBYS'in 65 yaş üzeri hastalardaki kullanımı ile ilgili sınırlı bilgi mevcuttur. Yaşlı hastalarda REKAMBYS için doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.1 ve 5.2).

Böbrek yetmezliği

Hafif veya orta dereceli böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Ciddi böbrek yetmezliği veya son evre böbrek hastalığı olan kişilerde, REKAMBYS ile güçlü bir CYP3A inhibitörünün kombinasyonu ancak yararın riskten ağır basması durumunda kullanılabilir. Tahmini kreatinin klirensi < 50 mL/dk/1,73 m² olan hastalar Faz 3 çalışmalara dahil edilmemiştir. Diyalize giren hastalarda veri mevcut olmamakla birlikte, bu popülasyonda farmakokinetik farklılıklar beklenmemektedir (bkz. Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği

Hafif veya orta dereceli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh puanı A veya B) olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir, ancak orta dereceli karaciğer yetmezliğinde dikkatli olunması



önerilir. Ciddi karaciğer yetmezliği (Child-Pugh puanı C) olan hastalarda herhangi bir veri mevcut değildir. Bu nedenle REKAMBYs ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda önerilmez (bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon

REKAMBYs'in 18 yaş altı çocuklar ve adolesanlardaki güvenlilik ve etkililiği henüz belirlenmemiştir. Bu konuda veri bulunmamaktadır.

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye ya da Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden birine aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

REKAMBYs, rilpivirin plazma konsantrasyonlarında önemli azalmalara yol açarak (CYP3A enzim indüksiyonu nedeniyle) REKAMBYs'in terapötik etkisinde azalmaya neden olabileceğinden aşağıdaki ilaçlarla birlikte uygulanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.5):

- Karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital, fenitoin gibi antikonvülsan ilaçlar
- Rifabutin, rifampisin, rifapentin gibi antimikobakteriyeller
- Tek doz tedavisi hariç sistemik glukokortikoid deksametazon
- Sarı kantaron (St John's wort; *Hypericum perforatum*).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Tedavinin sonlandırılmasının ardından direnç riski

Viral direnç gelişme riskini minimuma indirmek için, son 1 aylık REKAMBYs enjeksiyonundan en geç bir ay sonra veya son 2 aylık REKAMBYs enjeksiyonundan en geç iki ay sonra tamamen baskılayıcı bir antiretroviral rejim alternatifi seçilmesi gereklidir.

Virolojik başarısızlık şüphesi varsa, mümkün olan en kısa sürede alternatif bir rejim belirlenmelidir.

Rilpivirin enjeksiyonunun uzun etkili özellikleri

Rezidüel rilpivirin konsantrasyonları uzun süreler boyunca (bazı hastalarda 4 yıla kadar) hastanın sistemik dolaşımında kalabilir ve bu durum REKAMBYs'in sonlandırılmasının ardından dikkate alınmalıdır (bkz. Bölüm 4.5, 4.6, 4.7, 4.9).

Virolojik başarısızlık ile ilişkili başlangıç faktörleri

Rejime başlanmadan önce, çok değişkenli analizlerin gösterdiği aşağıdaki başlangıç faktörlerinden en az 2'sinin kombinasyonunun virolojik başarısızlık riskinde bir artış ile ilişkili olabileceği dikkate alınmalıdır: arşivlenmiş rilpivirin direnç mutasyonları, HIV-1 alt tip A6/A1 veya BKİ ≥ 30 kg/m². Tedavi öncesi direnç analizleri yapılmayan eksik ya da belirsiz tedavi geçmişine sahip hastalarda, BKİ ≥ 30 kg/m² ya da HIV-1 alt tip A6/A1 varlığında dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 5.1).

Enjeksiyon sonrası reaksiyonlar

Kısmi intravenöz uygulama, geçici olarak yüksek plazma konsantrasyonları nedeniyle advers olaylara neden olabilir. Klinik çalışmalarda, rilpivirin enjeksiyonundan sonraki birkaç dakik



içinde dispne, ajitasyon, abdominal kramp, kızarma, terleme, ağızda uyuşukluk ve kan basıncı değişiklikleri gibi ciddi enjeksiyon sonrası reaksiyonlar bildirilmiştir. Bu olaylar çok nadir olarak meydana gelmiş ve enjeksiyondan sonraki birkaç dakika içinde düzelmeye başlamıştır. Yanlışlıkla intravenöz uygulamayı önlemek için, REKAMBYS'in hazırlanması ve uygulanması sırasında kullanım talimatlarına dikkatle uyulmalıdır. Enjeksiyondan sonra hastalar kısa bir süre (yaklaşık 10 dakika) gözlenmelidir. Hastada enjeksiyon sonrası bir reaksiyon meydana gelirse, klinik olarak endike olduğu şekilde izlem ve tedavi gerçekleştirilmelidir.

Kardiyovasküler

REKAMBYS, bilinen Torsades de Pointes riski taşıyan bir tıbbi ürünle birlikte dikkatli kullanılmalıdır. Oral rilpivirin supratherapötik dozlarda (günde bir kere 75 ve 300 mg) kullanıldığında elektrokardiyogramda (EKG) QTc aralığında uzamaya yol açmıştır (bkz. Bölüm 4.5, 4.8 ve 5.2). Önerilen günlük 25 mg'lık dozlarda kullanılan oral rilpivirin, QTc aralığında klinik olarak anlamlı bir etki ile ilişkili olmamıştır. REKAMBYS enjeksiyonlarından sonra görülen plazma rilpivirin konsantrasyonları, oral rilpivirin tedavisindeki konsantrasyonlara benzer olmuştur.

Eş zamanlı HBV/HCV enfeksiyonu olan hastalar

Eş zamanlı hepatit B enfeksiyonu bulunan hastalar REKAMBYS çalışmalarına dâhil edilmemiştir. Eş zamanlı hepatit B enfeksiyonu olan hastalarda REKAMBYS'e başlanması önerilmez. Eş zamanlı hepatit B virüsüyle enfekte olmuş oral rilpivirin alan hastalarda karaciğer enzim yüksekliği insidansının, eş zamanlı hepatit B virüsüyle enfekte olmayan oral rilpivirin alan hastalardan daha yüksek olduğu görülmüştür. Hekimler eş zamanlı hepatit B virüsü ile enfekte olmuş hastalarda HIV enfeksiyonunun yönetimi için güncel tedavi kılavuzlarına başvurmalıdır.

Eş zamanlı hepatit C ile enfekte olmuş hastalarda sınırlı veriler mevcuttur. Eş zamanlı hepatit C virüsüyle enfekte olmuş oral rilpivirin alan hastalarda karaciğer enzim yüksekliği insidansının, eş zamanlı hepatit C virüsüyle enfekte olmayan oral rilpivirin alan hastalardan daha yüksek olduğu görülmüştür. Eş zamanlı enfeksiyonu olan hastalarda oral ve enjektabl rilpivirine farmakokinetik maruziyet, eş zamanlı hepatit C enfeksiyonu olmayan hastalardakine benzer olmuştur. Eş zamanlı hepatit C ile enfekte olmuş hastalarda karaciğer fonksiyonunun izlenmesi önerilir.

Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler

REKAMBYS, HIV-1 enfeksiyonunun tedavisi için kabotegravir enjeksiyonu hariç diğer antiretroviral ilaçlar ile birlikte uygulanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Gebelik

REKAMBYS'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin sınırlı veri mevcuttur. Beklenen yarar potansiyel riskten ağır basmadığı sürece REKAMBYS'in gebelikte kullanılması önerilmemektedir. Gebelik sırasında günde bir kere rilpivirin 25 mg alındığında daha düşük oral rilpivirin maruziyetleri gözlenmiştir. Oral rilpivirinin Faz 3 çalışmalarında, gebelik sırasında görülene benzeyen daha düşük rilpivirin maruziyeti, virolojik başarısızlık riskinde bir artışla ilişkilendirilmiştir, bu nedenle viral yük yakından izlenmelidir. Alternatif olarak, başka bir ART rejimine geçiş yapılması düşünülebilir (bkz. Bölüm 4.6, 5.1 ve 5.2).



İmmün reaktivasyon sendromu:

HIV ile enfekte hastalarda kombine antiretroviral tedavinin (KART) başlangıcında, asemptomatik ya da rezidüel fırsatçı patojenlere karşı enflamatuvar bir reaksiyon oluşabilmekte ve bu durum ciddi klinik durumlara veya semptomların ağırlaşmasına neden olabilmektedir. Tipik olarak bu reaksiyonlar KART'ın ilk haftalarında ya da aylarında gözlenmiştir. İlişkili örnekler arasında sitomegalovirüs retiniti, yaygın ve/veya fokal mikobakteriyel enfeksiyonlar ve Pneumocystis jirovecii pnömonisi yer almaktadır. Enflamatuvar belirtiler değerlendirilmeli ve gerektiğinde tedavisi yapılmalıdır. İmmün reaktivasyon zemininde otoimmün bozuklukların da olduğu bildirilmiştir (Graves hastalığı gibi); ancak bu olaylar için bildirilen ortaya çıkış süreleri daha değişkendir ve bunlar tedavi başlatıldıktan aylar sonrasında ortaya çıkabilir.

HIV bulaşması

Antiretroviral tedavi ile viral baskılanmanın cinsel yolla bulaşma riskini büyük oranda azalttığı kanıtlanmış olsa da kısmi risk göz ardı edilemez. Bulaştırmayı önlemek için ulusal kılavuzlarla uyumlu olarak önlemler alınmalıdır.

Fırsatçı enfeksiyonlar

Hastalara, REKAMBYS veya diğer antiretroviral tedavilerin HIV enfeksiyonunu tedavi etmediği ve hâlâ fırsatçı enfeksiyonların ve diğer HIV enfeksiyonu komplikasyonlarının gelişebileceği söylenmelidir. Bu nedenle hastalar, bu ilişkili HIV hastalıklarının tedavisinde deneyimli hekimler tarafından yakın gözetim altında tutulmalıdır.

Yardımcı maddeler

Bu ilaç her enjeksiyonda 1 mmol'den daha az sodyum (23 mg) ihtiva eder, yani temelde "sodyum içermez".

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Kabotegravir enjeksiyonu ile kombine kullanımda REKAMBYS, HIV-1 enfeksiyonunun tedavisinde tam bir rejim olarak kullanıma yöneliktir ve HIV tedavisinde kullanılan diğer antiretroviral ilaçlar ile birlikte uygulanmamalıdır. Bu nedenle, diğer antiretroviral tıbbi ürünler ile ilaç-ilaç etkileşimlerine ilişkin bilgiler verilmemiştir. İlaç etkileşimi açısından, REKAMBYS tedavisi kesildikten sonra diğer antiretroviral ilaçların kullanımı ile ilgili hiçbir kısıtlama mevcut değildir.

Oral giriş rilpivirin tedavisi için ve unutulmuş dozların oral rilpivirin tedavisi ile değiştirilmesi durumunda, ilaç etkileşimleri hakkındaki bilgiler için oral rilpivirin tablet KÜB dokümanına bakınız.

Rilpivirin maruziyetini etkileyen ilaçlar

Rilpivirin esas olarak sitokrom P450 (CYP)3A tarafından metabolize edilir. Bu nedenle CYP3A'yı indükleyen ya da inhibe eden ilaçlar rilpivirin klirensini etkileyebilir (bkz. Bölüm 5.2). Rilpivirin ile CYP3A'yı indükleyen ilaçların birlikte kullanımının rilpivirinin terapötik etkisinde azalmaya yol açabilecek şekilde rilpivirinin plazma konsantrasyonlarında azalmayla sonuçlandığı gözlenmiştir.

Rilpivirin ile CYP3A'yı inhibe eden ilaçların birlikte kullanımının ise rilpivirinin plazma konsantrasyonlarında artışla sonuçlandığı gözlenmiştir.



Oral rilpivirin kullanılırken, proton pompası inhibitörleri de kontrendikedir (rilpivirin tablet KÜB bölüm 4.3'e bakınız).

Rilpivirin kullanımından etkilenen ilaçlar

Rilpivirinin CYP enzimleri tarafından metabolize edilen ilaçların maruziyeti üzerinde klinik açıdan anlamlı olabilecek bir etkisi yoktur.

Rilpivirin *in vitro* olarak P-glikoproteini inhibe eder (IC₅₀ değeri 9,2 µM'dır). Bir klinik çalışmada, oral rilpivirin (günde bir kere 25 mg) digoksin farmakokinetiğini anlamlı derecede etkilememiştir.

Rilpivirin, MATE-2K taşıyıcısının *in vitro* inhibitörüdür ve bu inhibisyonun IC₅₀ değeri <2,7 nM'dir. Bu bulgunun klinikteki yansımaları henüz bilinmemektedir.

Etkileşim tablosu

Rilpivirin ile birlikte uygulanan tıbbi ürünler arasındaki bazı belirlenmiş ve teorik etkileşimler Tablo 5'te listelenmiştir ve bunlar oral rilpivirin ile yürütülen çalışmalara dayanmaktadır ya da ortaya çıkabilecek potansiyel ilaç etkileşimlerini temsil ederler (artış “↑” şeklinde, azalma “↓” şeklinde, değişiklik olmaması “↔” şeklinde, geçerli değildir “GD” şeklinde, güven aralığı “GA” şeklinde gösterilmiştir).

Tablo 5: Diğer Tıbbi Ürünler ile Etkileşimler ve Doz Önerileri

Terapötik alanlarına göre tıbbi ürünler	Etkileşim Geometrik ortalama değişim (%) ^Ω	Birlikte uygulama için öneriler
ANTİVİRAL AJANLAR		
Kabotegravir	kabotegravir EAA ↔ kabotegravir C _{min} ↔ kabotegravir C _{maks} ↔ rilpivirin EAA ↔ rilpivirin C _{min} ↓ %8 rilpivirin C _{maks} ↔	Doz ayarlamasına gerek yoktur.
Ribavirin	Araştırılmamıştır. Klinik olarak anlamlı ilaç-ilac etkileşimi beklenmez.	Doz ayarlamasına gerek yoktur.
ANTİKONVÜLSANLAR		
Karbamazepin Okskarbazepin Fenobarbital Fenitoin	Araştırılmamıştır. Rilpivirin plazma konsantrasyonlarında anlamlı azalmalar beklenir. (CYP3A enzim induksiyonu)	Birlikte uygulama rilpivirinin terapötik etkisinde kayba yol açabileceğinden, rilpivirin bu antikonvülsan ilaçlarla kombine olarak kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).



AZOL GRUBU ANTİFUNGAL AJANLAR		
Ketokonazol*# Günde bir kere 400 mg	ketokonazol EAA ↓ %24 ketokonazol C _{min} ↓ %66 ketokonazol C _{maks} ↔ (çalışmadaki yüksek rilpivirin dozuna bağlı CYP3A indüksiyonu) rilpivirin EAA ↑ %49 rilpivirin C _{min} ↑ %76 rilpivirin C _{maks} ↑ %30 (CYP3A enzim inhibisyonu)	Doz ayarlamasına gerek yoktur.
Flukonazol İtrakonazol Posakonazol Vorikonazol	Araştırılmamıştır. REKAMBYs'in azol grubundan antifungal ajanlarla birlikte kullanımı rilpivirin plazma konsantrasyonlarında bir artışa yol açabilir. (CYP3A enzim inhibisyonu)	Doz ayarlamasına gerek yoktur.
ANTİMİKOBAKTERİYELLER		
Rifabutin* Günde bir kere 300 mg [†]	rifabutin EAA ↔ rifabutin C _{min} ↔ rifabutin C _{maks} ↔ 25-O-desasetil-rifabutin EAA ↔ 25-O-desasetil-rifabutin C _{min} ↔ 25-O-desasetil-rifabutin C _{maks} ↔	Özel doz önerileri belirlenmediğinden, REKAMBYs ile rifabutin kombine olarak kullanılmamalıdır. Birlikte uygulama rilpivirinin terapötik etkisinde kayba yol açabilir (bkz. Bölüm 4.3).
Günde bir kere 300 mg (+ günde bir kere 25 mg rilpivirin)	rilpivirin EAA ↓ %42 rilpivirin C _{min} ↓ %48 rilpivirin C _{maks} ↓ %31	
Günde bir kere 300 mg (+ günde bir kere 50 mg rilpivirin)	rilpivirin EAA ↑ %16* rilpivirin C _{min} ↔* rilpivirin C _{maks} ↑ %43* * tek başına günde bir kere 25 mg doza kıyasla (CYP3A enzim indüksiyonu)	



Rifampisin*# Günde bir kere 600 mg	rifampisin EAA ↔ rifampisin C _{min} GD rifampisin C _{maks} ↔ 25-desasetil-rifampisin EAA ↓ %9 25-desasetil-rifampisin C _{min} GD 25-desasetil-rifampisin C _{maks} ↔ rilpivirin EAA ↓ %80 rilpivirin C _{min} ↓ %89 rilpivirin C _{maks} ↓ %69 (CYP3A enzim indüksiyonu)	Birlikte uygulama rilpivirinin terapötik etkisinde kayba yol açabileceğinden, rilpivirin rifampisin ile kombine olarak kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).
Rifapentin	Araştırılmamıştır. Rilpivirin plazma konsantrasyonlarında anlamlı azalmalar beklenir. (CYP3A enzim indüksiyonu)	Birlikte uygulama rilpivirinin terapötik etkisinde kayba yol açabileceğinden, rilpivirin rifapentin ile kombine olarak kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).
MAKROLİD ANTİBİYOTİKLER		
Klaritromisin Eritromisin	Araştırılmamıştır. Rilpivirin maruziyetinde artış beklenir. (CYP3A enzim inhibisyonu)	Mümkünse azitromisin gibi alternatiflerin kullanılması düşünülmelidir.
GLUKOKORTİKÖİDLER VEYA KORTİKOSTEROİDLER		
Deksametazon (sistemik, tek doz kullanım hariç)	Araştırılmamıştır. Rilpivirin plazma konsantrasyonlarında doza bağlı azalmalar beklenir. (CYP3A enzim indüksiyonu)	Birlikte uygulama rilpivirinin terapötik etkisinde kayba yol açabileceğinden, rilpivirin deksametazon (tek doz olarak kullanımı hariç) ile kombine olarak kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3). Özellikle uzun süreli kullanım için alternatif tedaviler düşünülmelidir.
NARKOTİK ANALJEZİKLER		
Metadon* Günde bir kere 60-100 mg, bireyselleştirilmiş doz	R(-) metadon EAA ↓ %16 R(-) metadon C _{min} ↓ %22 R(-) metadon C _{maks} ↓ %14 rilpivirin EAA ↔* rilpivirin C _{min} ↔* rilpivirin C _{maks} ↔* * geçmiş kontrollere dayanmaktadır	Metadonu rilpivirin ile birlikte uygulamaya başlarken doz ayarlamasına gerek yoktur. Ancak bazı hastalarda metadonun idame tedavisi dozunun ayarlanması gerekebileceğinden klinik izlem önerilir.
ANTİARİTMİKLER		
Digoksin*	digoksin EAA ↔ digoksin C _{min} GD digoksin C _{maks} ↔	Doz ayarlamasına gerek yoktur.
ANTİDİYABETİKLER		
Metformin*	metformin EAA ↔ metformin C _{min} GD metformin C _{maks} ↔	Doz ayarlamasına gerek yoktur.



BİTKİSEL ÜRÜNLER		
Sarı kantaron (St John's wort; <i>Hypericum perforatum</i>)	Araştırılmamıştır. Rilpivirin plazma konsantrasyonlarında anlamlı azalmalar beklenir. (CYP3A enzim induksiyonu)	Birlikte uygulama rilpivirinin terapötik etkisinde kayba yol açabileceğinden, rilpivirin sarı kantaron içeren ürünler ile kombine olarak kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).
ANALJEZİKLER		
Parasetamol*# 500 mg tek doz	parasetamol EAA ↔ parasetamol C _{min} GD parasetamol C _{maks} ↔ rilpivirin EAA ↔ rilpivirin C _{min} ↑ %26 rilpivirin C _{maks} ↔	Doz ayarlamasına gerek yoktur.
ORAL KONTRASEPTİFLER		
Etinilestradiol* Günde bir kere 0,035 mg	etinilestradiol EAA ↔ etinilestradiol C _{min} ↔ etinilestradiol C _{maks} ↑ %17	Doz ayarlamasına gerek yoktur.
Noretindron* Günde bir kere 1 mg	noretindron EAA ↔ noretindron C _{min} ↔ noretindron C _{maks} ↔ rilpivirin EAA ↔* rilpivirin C _{min} ↔* rilpivirin C _{maks} ↔* * geçmiş kontrollere dayanmaktadır	
HMG KO-A REDÜKTAZ İNHİBİTÖRLERİ		
Atorvastatin*# Günde bir kere 40 mg	atorvastatin EAA ↔ atorvastatin C _{min} ↓ %15 atorvastatin C _{maks} ↑ %35 rilpivirin EAA ↔ rilpivirin C _{min} ↔ rilpivirin C _{maks} ↓ %9	Doz ayarlamasına gerek yoktur.
FOSFODİESTERAZ TİP 5 (PDE-5) İNHİBİTÖRLERİ		
Sildenafil*# 50 mg tek doz	sildenafil EAA ↔ sildenafil C _{min} GD sildenafil C _{maks} ↔ rilpivirin EAA ↔ rilpivirin C _{min} ↔ rilpivirin C _{maks} ↔	Doz ayarlamasına gerek yoktur.
Vardenafil Tadalafil	Araştırılmamıştır.	Doz ayarlamasına gerek yoktur.

Ω Oral rilpivirin ile yürütülen İlaç-İlaç Etkileşim çalışmalarına dayanan % artış/azalma

* Rilpivirin ile bu ilaç arasındaki etkileşim bir klinik çalışmada değerlendirilmiştir. Diğer tüm ilaç-ilaç etkileşimleri öngörülen etkileşimlerdir.

Bu etkileşim çalışması, birlikte uygulanan ilacın maksimum etkisini değerlendirmek amacıyla rilpivirinin önerilen dozundan daha yüksek bir dozla gerçekleştirilmiştir. Doz önerisi, günde bir kere 25 mg'lık önerilen rilpivirinin dozu için geçerlidir.



QT aralığını uzatan tıbbi ürünler

Günlük 25 mg'lık dozlarda kullanımı önerilen oral rilpivirin, QTc aralığında klinik olarak anlamlı bir etki ile ilişkili olmamıştır. Ayda 600 mg veya 2 ayda bir 900 mg olarak önerilen dozlarda REKAMBYS enjeksiyonlarından sonra görülen plazma rilpivirin konsantrasyonları, 25 mg qd oral rilpivirin dozu ile elde edilen konsantrasyonlara benzer olmuştur. Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada rilpivirinin supratherapötik dozları (günde bir kere 75 mg ve 300 mg) EKG'de QTc aralığında uzamaya neden olmuştur (bkz. Bölüm 5.1). REKAMBYS Torsades de Pointes oluşturma riski olan bir ilaçla birlikte dikkatli kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

REKAMBYS'in 18 yaş altı çocuklar ve adolesanlardaki güvenlilik ve etkililiği henüz belirlenmemiştir. Bu konuda veri bulunmamaktadır.

4.6 Gebelik ve Laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Gebe kadınlarda kullanımına ilişkin uygun ve kontrollü klinik çalışma bulunmadığından, REKAMBYS ile tedavi gören çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınların uygun kontrasepsiyon yöntemlerini kullanması önerilir.

Gebelik dönemi

REKAMBYS'in insan gebeliği üzerindeki etkisi bilinmemektedir.

Gebe kadınlarda oral rilpivirin kullanımıyla ilgili az miktardaki veriler (300-1000 gebelik sonucu), rilpivirinin malformatif veya fetal/neonatal toksisitesini göstermemiştir.

İkinci ve üçüncü trimester ve doğum sonrası dönemde bir arka plan rejimi ile kombine olarak oral rilpivirin ile tedavi edilen 19 gebe kadının yer aldığı bir çalışma, gebelik süresince daha düşük oral rilpivirin maruziyetleri göstermiştir; bu nedenle, gebelik sırasında REKAMBYS kullanılıyorsa viral yük yakından izlenmelidir.

Hayvanlarda yapılan çalışmalar üreme toksisitesi göstermemiştir (bkz. Bölüm 5.3).

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. kısım 5.3). Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Beklenen yarar potansiyel riskten ağır basmadığı sürece REKAMBYS'in gebelikte kullanılması önerilmemektedir.

Mevcut tedavi kılavuzlarına uygun alternatif bir oral rejim değerlendirilmelidir. REKAMBYS tedavisinin sonlandırılmasının ardından, rilpivirin bazı hastalarda 4 yıla kadar süreyle sistemik dolaşımında kalabilir (bkz. Bölüm 4.4).



Laktasyon dönemi

Hayvanlardaki verilere dayanarak rilpivirinin anne sütüne geçmesi beklenmektedir, ancak bu veri insanlarda doğrulanmamıştır. REKAMBYS tedavisi kesildikten sonra rilpivirin bazı hastalarda 4 yıla kadar süreyle anne sütünde bulunabilir.

HIV ile enfekte kadınların, HIV bulaşmasını önlemek için hiçbir koşulda bebeklerini emzirmemeleri önerilir.

Üreme Yeteneği/Fertilite

İnsanlarda rilpivirinin fertilite üzerindeki etkisine ilişkin herhangi bir veri mevcut değildir. Hayvan çalışmalarında fertilite üzerinde klinik olarak ilişkili etkiler görülmemiştir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Hastalara REKAMBYS ile tedavi edilirken yorgunluk, baş dönmesi ve uyku halinin görülebileceği söylenmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Aylık dozlama çalışmalarında en sık olarak bildirilen AR'ler enjeksiyon bölgesi reaksiyonları (%84'e kadar), baş ağrısı (%12'ye kadar) ve pireksi (%10) olmuştur. İki aylık dozlama çalışmalarında en sık olarak bildirilen AR'ler enjeksiyon bölgesi reaksiyonları (%76), baş ağrısı (%7) ve pireksi (%7) olmuştur.

Advers reaksiyonların tablo özeti

Rilpivirin ve/veya kabotegravir için tanımlanan AR'ler sistem organ sınıfı (SOC) ve sıklığa göre listelenmiştir (bkz. Tablo 6). Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$) ve yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ila $< 1/100$).

Tablo 6: Advers reaksiyonların tablo özeti¹

MedDRA Sistem Organ Sınıfı (SOC)	Sıklık Kategorisi	Rilpivirin + kabotegravir rejimi için AR'ler
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Yaygın	Beyaz kan hücresi düşüklüğü ² , hemoglobin düşüklüğü ² , trombosit düşüklüğü ²
Bağışıklık Sistemi Hastalıkları	Yaygın olmayan	İmmün reaktivasyon sendromu ²
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Çok yaygın	Total kolesterol artışı (açlık) ² , LDL kolesterol artışı (açlık) ²
	Yaygın	İştah azalması ² , trigliserid artışı (açlık) ²
Psikiyatrik hastalıklar	Yaygın	Depresyon, anksiyete, anormal rüyalar, uykusuzluk, uyku bozukluğu ² , depresif ruh hali ²
Sinir sistemi hastalıkları	Çok yaygın	Baş ağrısı
	Yaygın	Baş dönmesi
	Yaygın olmayan	Uykuya meyil, vazovagal reaksiyonlar (enjeksiyonlara cevaben)
	Çok yaygın	Pankreatik amilaz artışı ²



Gastrointestinal hastalıklar	Yaygın	Bulantı, kusma, karın ağrısı ³ , flatulans, diyare, karında rahatsızlık hissi ² , ağız kuruluğu ² , lipaz artışı ²
Hepatobilyer hastalıklar	Yaygın olmayan	Hepatotoksisite
Deri ve deri altı dokusu hastalıkları	Yaygın	Döküntü ⁴
Kas-iskelet sistemi ve bağ dokusu hastalıkları	Yaygın	Miyalji
Genel hastalıklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Çok yaygın	Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları (ağrı ve rahatsızlık hissi, nodül, sertlik), pireksi ⁵
	Yaygın	Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları (şişlik, eritem, pruritus, morarma, sıcaklık, hematoma), yorgunluk, asteni, malez (keyifsizlik)
	Yaygın olmayan	Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları (sellülit, apse, anestezi, hemoraji, renk değişikliği)
Araştırmalar	Yaygın	Kilo artışı
	Yaygın olmayan	Transaminaz artışı, kanda bilirubin artışı

¹ Tanımlanan AR'lerin sıklığı, olayların tüm bildirilen oluşumlarına dayanır ve araştırmacı tarafından en azından olasılıkla ilişkili olarak kabul edilenler ile sınırlı değildir.

² Başka çalışmalarda oral rilpivirin ile görülen ilave advers olaylar.

³ Karın ağrısı aşağıdaki gruplanmış MedDRA tercih edilen terimini içerir: karın ağrısı, üst karın ağrısı.

⁴ Döküntü aşağıdaki gruplanmış MedDRA tercih edilen terimlerini içerir: döküntü, eritematöz döküntü, yaygın döküntü, maküler döküntü, makülopapüler döküntü, morbiliform döküntü, papüler döküntü, pruritik döküntü.

⁵ Pireksi aşağıdaki gruplanmış MedDRA tercih edilen terimlerini içerir: pireksi, sıcaklık hissi, vücut ısısı artışı.

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

Lokal Enjeksiyon Bölgesi Reaksiyonları (EBR'ler)

Hastaların en fazla %1'inin EBR'ler nedeniyle rilpivirin ve kabotegravir enjeksiyonları sonlandırılmıştır.

Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları genel olarak hafif (Evre 1, hastaların %70 ila %75'i) veya orta şiddetli (Evre 2, hastaların %27 ila %36'sı) olmuştur. Hastaların %3 ila %4'ü şiddetli (Evre 3) EBR'ler yaşamıştır. EBR olaylarının medyan süresi 3 gün olmuştur. EBR bildiren hastaların oranı zaman içinde azalmıştır.

Kilo artışı

Faz 3 FLAIR ve ATLAS çalışmalarında rilpivirin + kabotegravir tedavisi alan hastalar 48. hafta zaman noktasında medyan 1,5 kg almıştır; mevcut antiretroviral rejimine (MAR) devam eden hasta grubu ise medyan 1,0 kg almıştır (toplu analiz).

Münferit FLAIR ve ATLAS çalışmalarında, MAR kollarında alınan 1,5 kg ve 0,3 kg'a kıyasla rilpivirin + kabotegravir kollarındaki medyan kilo alımı sırasıyla 1,3 kg ve 1,8 kg şeklinde gerçekleşmiştir.



ATLAS-2M çalışmasının 48. hafta zaman noktasında, aylık ve 2 aylık rilpivirin + kabotegravir dozlama kollarının her ikisinde medyan kilo alımı 1,0 kg olarak bulunmuştur.

Laboratuvar değerlerinde değişimler

Klinik çalışmalarda rilpivirin + kabotegravir alan hastalarda transaminaz (ALT/AST) yüksekliği gözlenmiştir. Bu yükseklikler en çok akut viral hepatite atfedilmiştir. Oral rilpivirin + oral kabotegravir tedavisi alan birkaç hastada, şüpheli ilaca bağlı hepatotoksisiteye atfedilen transaminaz yükseklikleri meydana gelmiştir; tedavinin sonlandırılmasıyla bu değişiklikler eski haline dönmüştür.

Rilpivirin + kabotegravir tedavisi ile total bilirubin düzeyinde ilerleyici olmayan küçük artışlar gözlenmiştir (klinik sarılık olmaksızın). Bu değişiklikler, kabotegravir ile konjuge olmayan bilirubinin ortak bir klirens yolağı (UGT1A1) için rekabetini yansıtmaları sebebiyle klinik açıdan ilişkili kabul edilmemektedir.

Klinik çalışmalarda, rilpivirin + kabotegravir tedavisi ile lipaz yükseklikleri gözlenmiştir. Rilpivirin + kabotegravir tedavisi ile Evre 3 ve 4 lipaz artışları MAR tedavisine kıyasla daha yüksek bir insidanda meydana gelmiştir. Bu yükseklikler genel olarak semptom vermemiş ve rilpivirin + kabotegravir tedavisinin sonlandırılmasına yol açmamıştır. ATLAS-2M çalışmasında Evre 4 lipaz ve karışıklığa yol açan faktörlerin (pankreatit öyküsü gibi) eşlik ettiği ölümle sonuçlanan bir pankreatit vakası bildirilmiş ve bu vaka için enjeksiyon rejimi ile nedensellik ilişkisi ekarte edilememiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr, e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı

REKAMBYS'in doz aşımıyla ilgili deneyim henüz kısıtlıdır. Doz aşımı meydana gelirse, yaşamsal bulgular ve gerekirse EKG (QT aralığı) dâhil uygun izlem gerçekleştirilerek hastaya destekleyici tedavi uygulanmalıdır. Rilpivirin plazma proteinlerine yüksek oranda bağlandığından, etkin maddenin anlamlı miktarlarda uzaklaştırılmasında diyalizin bir yararı yoktur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanım için antiviraller, non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri, ATC kodu: J05AG05

Etki mekanizması

Rilpivirin, HIV-1'in bir diarilpirimidin non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörüdür (NNRTI). Rilpivirin aktivitesi HIV-1 revers transkriptazın (RT) non-kompetitif inhibisyonu üzerinden gerçekleşir. Rilpivirin insanlardaki hücresel DNA polimerazları olan α , β ve γ 'yı inhibe etmez.



In vitro antiviral aktivite

Rilpivirin akut olarak enfekte bir T-hücre dizisinde, yabancıl (wild) tipteki HIV-1'in laboratuvar suşlarına karşı HIV-1/IIIB için medyan EC₅₀ değeri 0.73 nM (0.27 ng/ml) olacak şekilde etki göstermiştir. Rilpivirinin HIV-2'ye karşı EC₅₀ değerleri 2,510 ile 10,830 nM (920 –3,970 ng/ml) arasında değişmek üzere kısıtlı bir *in vitro* aktivitesi olsa da, klinik veriler bulunmadığından rilpivirin HIV-2 enfeksiyonunun tedavisinde önerilmez.

Rilpivirin, geniş bir HIV-1 grup M (A, B, C, D, F, G, H alt tipleri) primer izolat paneline karşı EC₅₀ değerleri 0,07 ila 1,01 nM (0,03 - 0,37 ng/ml) arasında değişmek üzere ve grup O primer izolat paneline karşı EC₅₀ değerleri 2,88 ila 8,45 nM (1,06 – 3,10 ng/ml) arasında değişmek üzere antiviral aktivite de sergilemiştir.

Direnç:

Daha önce tedavi almamış hastalarda oral rilpivirin ile elde edilen mevcut *in vitro* ve *in vivo* verilerin hepsi göz önünde bulundurulduğunda, başlangıçta mevcut olmaları durumunda rilpivirinin aktivitesini etkileyebilecek dirençle ilişkili mutasyonlar şunlardır: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, M230L ve L100I ile K103N kombinasyonu.

Hücre kültüründe

NNRTI'lere dirençli HIV-1'lerin yanı sıra değişik orijin ve alt tiplerdeki yabancıl tip HIV-1'den başlanarak hücre kültürlerinde rilpivirine dirençli suşlar seçilmiştir. En yaygın olarak ortaya çıkan dirençle ilişkili mutasyonlar arasında şunlar bulunmaktadır: L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C ve M230I.

Virolojik olarak baskılanmış hastalar

Toplu Faz 3 ATLAS ve FLAIR çalışmaları genelinde, doğrulanmış virolojik başarısızlık (CVF) kriterlerini az sayıda hasta karşılamıştır. 48. haftaya kadar, rilpivirin + kabotegravir ile 7 CVF (7/591, %1,2) ve mevcut antiretroviral rejim ile 7 CVF (7/591, %1,2) meydana gelmiştir. Toplu analizdeki rilpivirin + kabotegravir grubunda, 5/591 (%0,8) hastada direnç gelişmiştir: 5/591 (%0,8) hastada rilpivirine (K101E [n=1], E138A/E/K/T [n=1], E138A [n=1] veya E138K [n=2]) ve/veya 4/591 (%0,7) hastada kabotegravire (G140R [n=1], Q148R [n=2] veya N155H [n=1]) dirençle ilişkili mutasyonlar meydana gelmiştir. FLAIR çalışmasında kabotegravir + rilpivirin ile meydana gelen 4 CVF'de HIV-1 alt tip A1 (n=3) veya AG (n=1) olduğu görülmüştür. FLAIR çalışmasında bir CVF hiç enjeksiyon almamıştır. ATLAS çalışmasında kabotegravir + rilpivirin ile meydana gelen 3 CVF'de HIV-1 alt tip A, A1 veya AG olduğu görülmüştür. Bu 3 CVF'nin 2'sinde başarısızlık sırasında gözlenen rilpivirin direnciyle ilişkili mutasyonlar, PBMC HIV-1 DNA'nın başlangıcında da gözlenmiştir.

ATLAS-2M çalışmasında 10 hasta 48. haftaya kadar CVF kriterlerini karşılamıştır: Q8W kolunda 8/522 (%1,5) ve Q4W kolunda 2/523 (%0,4). Q8W grubunda 5/522 (%1,0) hastada direnç gelişmiştir: 4/522 (%0,8) hastada rilpivirine (E138A [n=1], E138K [n=1], K101E [n=2] veya Y188L [n=1]) ve/veya 5/522 (%1,0) hastada kabotegravire (Q148R [n=3] veya N155H [n=4]) dirençle ilişkili mutasyonlar meydana gelmiştir. Q4W grubunda 2/523 (%0,4) hastada direnç gelişmiştir: 1/523 (%0,2) hastada rilpivirin (K101E [n=1], M230L [n=1]) ve/veya 2/523 (%0,4) hastada kabotegravir (E138K [n=1], Q148R [n=1] veya N155H [n=1]) direnciyle ilişkili mutasyonlar meydana gelmiştir. Q8W kolunda, başlangıçta 5 hastada rilpivirin direnciyle ilişkili mutasyonlar görülmüş ve bu hastalardan biri kabotegravir direnciyle ilişkili mutasyon taşımıştır. Q4W kolundaki hiçbir hastada başlangıçta rilpivirine veya kabotegravir direnciyle ilişkili mutasyon görülmemiştir. ATLAS-2M çalışmasında kabotegravir + rilpivirin ile



meydana gelen 10 CVF’de A (n=1), A1 (n=2), B (n=4), C (n=2) veya Kompleks (n=1) olduğu görülmüştür.

Çapraz direnç

Alan odaklı NNRTI mutant virüs

Aralarında en yaygın bulunanlar K103N ve Y181C’nin de yer aldığı NNRTI direnciyle ilişkili RT pozisyonlarında bir mutasyon içeren 67 HIV-1 rekombinant laboratuvar suşu panelinde, rilpivirin bu suşların 64’üne (%96) karşı antiviral aktivite göstermiştir. Rilpivirine duyarlılık kaybı ile ilişkili olduğu görülen tek direnç ilişkili mutasyonlar şunlardır: K101P, Y181I ve Y181V. K103N mutasyonu rilpivirine duyarlılığın azalması ile sonuçlanmamış, fakat K103N ile L100I kombinasyonu rilpivirine duyarlılıkta 7 kat azalmaya yol açmıştır.

Rekombinant klinik izolatlar

Rilpivirin, efavirenz ve/veya nevirapine dirençli 4,786 HIV-1 rekombinant klinik izolatının %62’sine karşı duyarlılığını korumuştur (kat değişimi \leq biyolojik eşik).

Virolojik olarak baskılanmış hastalar

Faz 3 ATLAS ve FLAIR çalışmalarının 48. hafta analizinde, 7 CVF’nin 5’inde başarısızlık esnasında rilpivirine karşı fenotipik direnç olduğu görülmüştür. Bu 5 hasta arasında, fenotipik çapraz direnç efavirenze (n=4), etravirine (n=3) ve nevirapine (n=4) karşı gözlenmiştir.

Elektrokardiyogram üzerindeki etkiler

Altmış (60) sağlıklı erişkinde yapılan randomize, plasebo ve aktif (günde bir kere 400 mg moksifloksasin) kontrollü çapraz geçişli bir çalışmada, 24 saatte kararlı durumda 13 ölçüm gerçekleştirilmiş ve günde bir kere 25 mg’lık önerilen dozunda oral rilpivirinin QTc aralığı üzerinde hiçbir etkisi gösterilmemiştir. REKAMBYS enjeksiyonlarından sonra görülen plazma rilpivirin konsantrasyonları, 25 mg qd oral rilpivirin dozu ile elde edilen konsantrasyonlara benzer olmuştur. Ayda bir 600 mg ya da 2 ayda bir 900 mg olarak önerilen dozda kullanılan REKAMBYS, QTc aralığı üzerinde klinik olarak anlamlı bir etki ile ilişkili olmamıştır.

Sağlıklı erişkinlerde günde bir kere 75 mg ve günde bir kere 300 mg düzeylerinde supratherapötik oral rilpivirin dozları ile yapılan çalışmalarda, QTcF aralığında plaseboya kıyasla görülen maksimum ortalama zaman-eşleşmeli farklılıklar (%95 üst güven sınırı), başlangıç dönemine göre düzeltildikten sonra, sırasıyla 10,7 (15,3) ve 23,3 (28,4) ms bulunmuştur. Günde bir kere 75 mg ve günde bir kere 300 mg oral rilpivirinin kararlı durumda uygulanmasıyla erişilen ortalama C_{maks} düzeyleri, ayda bir kere 600 mg’lık önerilen REKAMBYS dozu ile gözlenen ortalama kararlı durum C_{maks} düzeyinden sırasıyla 4,4 kat ve 11,6 kat daha yüksek bulundu. Günde bir kere 75 mg ve günde bir kere 300 mg oral rilpivirinin kararlı durumda uygulanmasıyla erişilen ortalama C_{maks} düzeyleri, ayda bir kere 900 mg’lık önerilen REKAMBYS dozu ile gözlenen ortalama kararlı durum C_{maks} düzeyinden sırasıyla 4,1 kat ve 10,7 kat daha yüksek bulunmuştur.

Klinik etkililik ve güvenilirlik

Ayda 1 dozlama

REKAMBYS + kabotegravir enjeksiyonunun etkililiği, FLAIR (201584) ve ATLAS (201585) adı verilen iki randomize, çok merkezli, aktif kontrollü, paralel kollu, açık etiketli, Faz 3 eşit etkililik çalışmasında değerlendirilmiştir. Birincil analiz, tüm hastaların 48. hafta vizitini tamamlamasından ya da çalışmadan erken ayrılmasından sonra gerçekleştirilmiştir.



Virolojik olarak baskılanmış hastalar (daha önce 20 hafta süreyle dolutegravir bazlı rejim)

FLAIR çalışmasında, daha önce antiretroviral tedavi (ART) almamış HIV-1 ile enfekte 629 hastaya 20 hafta boyunca dolutegravir integras transfer inhibitörü (INI) içeren bir rejim uygulanmıştır (dolutegravir/abakavir/lamivudin ya da hasta HLA-B*5701 pozitif ise dolutegravir + 2 başka nükleozid revers transkriptaz inhibitörü). Daha sonra virolojik olarak baskılanmış hastalar (HIV-1 RNA < 50 kopya/mL, n=566), bir rilpivirin + kabotegravir kombinasyon rejimi almak ya da MAR tedavisine devam etmek üzere 1:1 oranında randomize edilmiştir. Rilpivirin + kabotegravir rejimini almak üzere randomize edilen hastalarda, tedaviye en az 4 hafta süren günde bir kez kabotegravir (30 mg) tablet + rilpivirin (25 mg) tablet ile oral giriş dozuyla başlanmış ve onu en fazla 96 hafta süren aylık kabotegravir enjeksiyonu (1. ay: 600 mg, 2. aydan itibaren: 400 mg enjeksiyon) + rilpivirin enjeksiyonu (1. ay: 900 mg enjeksiyon, 2. aydan itibaren: 600 mg enjeksiyon) ile tedavi izlemiştir.

Virolojik olarak baskılanmış hastalar (en az 6 ay süreyle daha önceki ART ile stabil)

ATLAS çalışmasında, daha önce ART almış olan virolojik olarak baskılanmış (en az 6 ay) HIV-1 ile enfekte 616 hasta (HIV-1 RNA < 50 kopya/mL), rilpivirin + kabotegravir rejimini almak ya da MAR rejimini almaya devam etmek üzere 1:1 oranında randomize edilmiştir. Rilpivirin + kabotegravir rejimini almak üzere randomize edilen hastalarda, tedaviye en az 4 hafta süren günde bir kez kabotegravir (30 mg) tablet + rilpivirin (25 mg) tablet ile oral giriş dozuyla başlanmış ve onu ilave 44 hafta süren aylık kabotegravir enjeksiyonu (1. ay: 600 mg, 2. aydan itibaren: 400 mg enjeksiyon) + rilpivirin enjeksiyonu (1. ay: 900 mg enjeksiyon, 2. aydan itibaren: 600 mg enjeksiyon) ile tedavi izlemiştir. ATLAS çalışmasında, hastaların %50'si, %17'si ve %33'ü randomizasyon öncesi başlangıç üçüncü tedavi ajanı olarak sırasıyla NNRTI, PI ya da INI sınıfından bir ajan almaktaydı ve bu durum tedavi kolları arasında benzerdi.

Toplu Faz 3 çalışmaları

Toplu analizde, başlangıçta rilpivirin + kabotegravir kolunda yer alan hastaların medyan yaşı 38, %27'si kadın, %27'si beyaz olmayan ırktandı; %1'i 65 yaş ve üzerindediydi ve %7'sinde mm³ başına 350 hücreden daha az CD4+ hücre sayımı mevcuttu; bu özellikler tedavi kolları arasında benzerdi.

İki çalışmanın da birincil sonlanım noktası, 48. haftada plazma HIV-1 RNA \geq 50 kopya/mL olan hastaların yüzdesi idi (ITT-E popülasyonu için snapshot algoritması).

İki Faz 3 çalışmanın toplu analizinde, rilpivirin + kabotegravir rejimi 48. haftada plazma HIV-1 RNA \geq 50 kopya/mL olan hastaların yüzdesi üzerinde MAR ile eşit etkililik sergilemiştir (sırasıyla %1,9 ve %1,7). Toplu analiz için rilpivirin + kabotegravir ile MAR arasındaki düzeltilmiş tedavi farkı (0,2; %95 GA: -1,4, 1,7) eşit etkililik kriterini karşılamıştır (%4'ün altında %95 GA üst sınırı) [Bkz. Tablo 7].

FLAIR, ATLAS ve toplu veriler için birincil sonlanım noktası ve temel başlangıç faktörlerine göre ayrılmış sonuçlar da dâhil diğer 48. hafta sonuçları Tablo 7 ve Tablo 8'de gösterilmektedir.

Tablo 7: FLAIR ve ATLAS çalışmalarının 48. haftasında randomize tedavinin virolojik sonuçları (Snapshot analizi)

	FLAIR		ATLAS		Toplu Veriler	
	RPV+ KAB N=283	MAR N=283	RPV+ KAB N=308	MAR N=308	RPV+ KAB N=591	MAR N=591
HIV-1 RNA \geq 50 kopya/mL[†]	6 (2,1)	7 (2,5)	5 (1,6)	3 (1,0)	11 (1,9)	10 (1,7)



Tedavi farkı % (%95 GA)*	-0,4 (-2,8, 2,1)		0,7 (-1,2, 2,5)		0,2 (-1,4, 1,7)	
HIV-1 RNA < 50 kopya/mL	265 (93,6)	264 (93,3)	285 (92,5)	294 (95,5)	550 (93,1)	558 (94,4)
Tedavi Farkı % (%95 GA)*	0,4 (-3,7, 4,5)		-3,0 (-6,7, 0,7)		-1,4 (-4,1, 1,4)	
48. hafta penceresinde virolojik verisi bulunmayanlar	12 (4,2)	12 (4,2)	18 (5,8)	11 (3,6)	30 (5,1)	23 (3,9)
Nedenler						
Advers olay veya ölüm nedeniyle çalışmayı/çalışma ilacını bırakma	8 (2,8)	2 (0,7)	11 (3,6)	5 (1,6)	19 (3,2)	7 (1,2)
Diğer nedenlerle çalışmayı/çalışma ilacını bırakma	4 (1,4)	10 (3,5)	7 (2,3)	6 (1,9)	11 (1,9)	16 (2,7)
Pencerede verisi eksik olan fakat çalışmada yer alanlar	0	0	0	0	0	0

* Başlangıç sınıflandırma faktörleri için düzeltilmiştir.

† Etkisizlik nedeniyle tedavisi sonlandırılan, baskılanmadığı halde tedavisi sonlandırılan hastaları içerir.

N = Her bir tedavi grubundaki hastaların sayısı, GA = güven aralığı, MAR = mevcut antiretroviral rejim, RPV=rilpivirin, KAB=kabotegravir.

Tablo 8: Temel başlangıç faktörleri için 48. haftada plazma HIV-1 RNA \geq 50 kopya/mL olan hastaların oranı (Snapshot Sonuçları)

Başlangıç faktörleri		FLAIR ve ATLAS çalışmalarının toplu verileri	
		RPV+KAB N=591 n/N (%)	MAR N=591 n/N (%)
Başlangıç CD4+ (hücre/ mm³)	< 350	0/42	2/54 (3,7)
	\geq 350 ila < 500	5/120 (4,2)	0/117
	\geq 500	6/429 (1,4)	8/420 (1,9)
Cinsiyet	Erkek	6/429 (1,4)	9/423 (2,1)
	Kadın	5/162 (3,1)	1/168 (0,6)
İrk	Beyaz	9/430 (2,1)	7/408 (1,7)
	Siyah/Afrikanlı- Amerikalı	2/109 (1,8)	3/133 (2,3)
	Asya/Diğer	0/52	0/48
BKİ	< 30 kg/m ²	6/491 (1,2)	8/488 (1,6)
	\geq 30 kg/m ²	5/100 (5,0)	2/103 (1,9)
Yaş (yıl)	< 50	9/492 (1,8)	8/466 (1,7)
	\geq 50	2/99 (2,0)	2/125 (1,6)
	PI	1/51 (2,0)	0/54



Randomizasyonda başlangıç antiviral tedavi	INI	6/385 (1,6)	9/382 (2,4)
	NNRTI	4/155 (2,6)	1/155 (0,6)

BKİ=beden kitle indeksi, PI=Proteaz inhibitörü, INI=İntegraz inhibitörü, NNRTI=non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörü, RPV=rilpivirin, KAB=kabotegravir, MAR=mevcut antiretroviral rejim

FLAIR ve ATLAS çalışmalarında, başlangıç özellikleri (CD4+ sayımı, cinsiyet, yaş, ırk, BKİ, başlangıçtaki üçün ajan tedavi sınıfı) arasındaki tedavi farklılıkları benzer olmuştur.

FLAIR çalışmasının 96. Haftasındaki sonuçlar 48. Haftadaki sonuçlarla uyumlu kalmıştır. Plazma HIV-1 RNA düzeyi ≥ 50 kopya/mL olan hastaların oranı, rilpivirin + kabotegravir kolunda (n=283) %3,2 ve MAR kolunda (n=283) %3,2 olarak bulunmuştur (REKAMBYIS + kabotegravir ile MAR arasındaki düzeltilmiş tedavi farkı [0,0; %95 GA: -2,9, 2,9]). Plazma HIV-1 RNA düzeyi < 50 kopya/mL olan hastaların oranı, REKAMBYIS + kabotegravir kolunda %87 ve MAR kolunda %89 olarak bulunmuştur (REKAMBYIS + kabotegravir ile MAR arasındaki düzeltilmiş tedavi farkı [-2,8; %95 GA: -8,2, 2,5]).

İki ayda bir dozlama

Virolojik olarak baskılanmış hastalar (en az 6 ay süreyle daha önceki ART ile stabil)

İki ayda bir verilen rilpivirin enjeksiyonunun etkililik ve güvenliliği randomize, çok merkezli, paralel kollu, açık etiketli Faz 3 eşit etkililik çalışması ATLAS-2M (207966) çalışmasında değerlendirilmiştir. Birincil analiz, tüm hastaların 48. hafta vizitini tamamlamasından ya da çalışmadan erken ayrılmasından sonra gerçekleştirilmiştir.

ATLAS-2M çalışmasında, 1045 HIV-1 ile enfekte, ART deneyimi bulunan, virolojik olarak baskılanmış hastalar randomize edilmiş (1:1) ve 2 ayda bir ya da aylık olarak rilpivirin + kabotegravir enjeksiyon rejimi almıştır. Başlangıçta kabotegravir/rilpivirin dışı tedavide yer alan hastalara en az 4 hafta boyunca günde bir rilpivirin tablet (25 mg) + bir kabotegravir tabletten (30 mg) oluşan oral giriş tedavisi verilmiştir. Aylık rilpivirin enjeksiyonları (1. ay: 900 mg enjeksiyon, 2. aydan itibaren: 600 mg enjeksiyon) ve kabotegravir enjeksiyonlarına (1. ay: 600 mg enjeksiyon, 2. aydan itibaren: 400 mg enjeksiyon) randomize edilen hastalar 44 hafta daha tedavi almıştır. İki ayda bir rilpivirin enjeksiyonları (1, 2, 4. aylarda ve sonrasında 2 ayda bir 900 mg enjeksiyon) ve kabotegravir enjeksiyonlarına (1, 2, 4. aylarda ve sonrasında 2 ayda bir 600 mg enjeksiyon) randomize edilen hastalar 44 hafta daha tedavi almıştır. Randomizasyon öncesinde, hastaların %63'üne 0 hafta, %13'üne 1 ila 24 hafta ve %24'üne > 24 hafta süreyle rilpivirin + kabotegravir verilmiştir.

Başlangıçta, hastaların medyan yaşı 42, %27'si kadın, %27'si beyaz olmayan ırktandı; %4'ü 65 yaş ve üzerindedir ve %6'sında mm^3 başına 350 hücreden daha az CD4+ hücre sayımı mevcuttu; bu özellikler tedavi kolları arasında benzerdi.

ATLAS-2M çalışmasının birincil sonlanım noktası, 48. haftada plazma HIV-1 RNA düzeyi ≥ 50 kopya/mL olan hastaların oranıydı (ITT-E popülasyonu için snapshot algoritması).

ATLAS-2M çalışmasında, 2 ayda bir uygulanan rilpivirin + kabotegravir rejimi 48. haftada plazma HIV-1 RNA ≥ 50 kopya/mL olan hastaların oranı üzerinde aylık olarak uygulanan kabotegravir ve rilpivirin tedavisi ile eşit etkililik sergilemiştir (sırasıyla %1,7 ve %1,0). İki ayda bir ve aylık olarak uygulanan kabotegravir + rilpivirin rejimleri arasındaki düzeltilmiş tedavi farkı (0,8; %95 GA: -0,6, 2,2) eşit etkililik kriterini karşılamıştır (%4'ün altında %95 GA üst sınırı).



Tablo 9: 48 haftanın sonunda ATLAS-2M çalışmasının randomize tedavisinin virolojik sonuçları (Snapshot analizi)

	İki Ayda Bir Dozlama (Q8W)	Aylık Dozlama (Q4W)
	N=522 (%)	N=523 (%)
HIV-1 RNA \geq 50 kopya/mL [†]	9 (1,7)	5 (1,0)
Tedavi Farkı % (%95 GA)*	0,8 (-0,6, 2,2)	
HIV-1 RNA < 50 kopya/mL	492 (94,3)	489 (93,5)
Tedavi Farkı % (%95 GA)*	0,8 (-2,1, 3,7)	
48. hafta penceresinde virolojik verisi bulunmayanlar	21 (4,0)	29 (5,5)
Nedenler:		
AR veya ölüm nedeniyle çalışmadan ayrılma	9 (1,7)	13 (2,5)
Başka nedenlerden çalışmadan ayrılma	12 (2,3)	16 (3,1)
Çalışmada yer alan fakat pencerede eksik verileri bulunanlar	0	0

* Başlangıç sınıflandırma faktörleri için düzeltilmiştir.

[†] Etkisizlik nedeniyle tedavisi sonlandırılan, baskılanmadığı halde tedavisi sonlandırılan hastaları içerir.

N = Her bir tedavi grubundaki hastaların sayısı, GA = güven aralığı, MAR = mevcut antiretroviral rejim.

Tablo 10: ATLAS-2M çalışmasında temel başlangıç faktörleri için 48. haftada plazma HIV-1 RNA \geq 50 kopya/mL olan hastaların oranı (Snapshot Sonuçları)

Başlangıç faktörleri	HIV-1 RNA \geq 50 kopya/mL sayısı/ Toplam Değerlendirilen (%)		
	İki ayda bir dozlama (Q8W)	Aylık dozlama (Q4W)	
Başlangıç CD4+ hücre sayısı (hücre/mm ³)	< 350	1/35 (2,9)	1/27 (3,7)
	350 ila < 500	1/96 (1,0)	0/89
	\geq 500	7/391 (1,8)	4/407 (1,0)
Cinsiyet	Erkek	4/385 (1,0)	5/380 (1,3)
	Kadın	5/137 (3,5)	0/143
İrk	Beyaz	5/370 (1,4)	5/393 (1,3)
	Beyaz Olmayan	4/152 (2,6)	0/130
	Siyah/Afrikalı-Amerikalı	4/101 (4,0)	0/90
	Siyah/Afrikalı-Olmayan	5/421 (1,2)	5/421 (1,2)
BKİ	< 30 kg/m ²	3/409 (0,7)	3/425 (0,7)
	\geq 30 kg/m ²	6/113 (5,3)	2/98 (2,0)
Yaş (yıl)	< 35	4/137 (2,9)	1/145 (0,7)
	35 ila < 50	3/242 (1,2)	2/239 (0,8)
	\geq 50	2/143 (1,4)	2/139 (1,4)
	Yok	5/327 (1,5)	5/327 (1,5)



Daha önce KAB/RPV maruziyeti	1-24 hafta	3/69 (4,3)	0/68
	> 24 hafta	1/126 (0,8)	0/128

BKİ=beden kitle indeksi, KAB=kabotegravir, RPV=rilpivirin

ATLAS-2M çalışmasında, başlangıç özellikleri (CD4+ lenfosit sayısı, cinsiyet, ırk, BKİ, yaş ve daha önce kabotegravir/rilpivirin maruziyeti) genelinde birincil sonlanım noktasına ilişkin tedavi farklılıklarının klinik olarak anlamlı olmadığı görülmüştür.

Post-hoc analiz

Daha önce rilpivirin + kabotegravir tedavisi almayan HIV ile enfekte 1039 erişkin hastaya ait verileri de içeren toplu faz 3 çalışmaların (ATLAS, FLAIR, ATLAS-2M) çok değişkenli analizleri, başlangıç viral ve katılımcı özellikleri, dozlama rejimi (Q4W veya Q8W) ve başlangıç sonrası plazma ilaç konsantrasyonları gibi ortak değişkenlerin CVF üzerindeki etkisini ortak değişken seçme prosedürü içeren regresyon modeli kullanarak incelemiştir. Bu çalışmalarda 48. Haftaya kadar, 1039 katılımcının 13'ü (%1,25) rilpivirin + kabotegravir tedavisi alırken CVF yaşamıştır.

Dört ortak değişkenin artmış CVF riskiyle anlamlı derecede ilişkili olduğu görülmüştür (her bir düzeltilmiş olasılıklar oranı için $p < 0,05$): proviral DNA genotip analiziyle tanımlanan başlangıçta rilpivirin direnciyle ilişkili mutasyonlar (RAM), HIV-1 alt tip A6/A1 (integraz L74I polimorfizmi ile ilişkili), ilk enjeksiyon dozundan 4 hafta sonra rilpivirin dip konsantrasyonu, en az 30 kg/m² BKİ (kabotegravir farmakokinetiği ile ilişkili). Q4W veya Q8W dozlama, kadın cinsiyet veya diğer viral alt tipler (A6/A1 dışı) gibi diğer ortak değişkenlerin CVF ile anlamlı bir ilişkisi görülmemiştir. Tek başına mevcut olan hiçbir başlangıç faktörü virolojik başarısızlığı öngörmemiştir. Bununla birlikte, aşağıdaki başlangıç faktörlerinden en az 2'sinin kombinasyonu artmış CVF riskiyle ilişkili olmuştur: rilpivirin direnciyle ilişkili mutasyonlar, HIV-1 alt tip A6/A1 veya BKİ ≥ 30 kg/m² (Tablo 11).

Tablo 11: Temel Başlangıç Faktörleri rilpivirin direnciyle ilişkili mutasyonlar, HIV-1 Alt Tip A6/A1¹ ve BKİ ≥ 30 kg/m² Varlığına göre 48. Hafta Sonuçları

Başlangıç Faktörleri (sayı)	Virolojik Başarılar ²	Doğrulanmış Virolojik Başarısızlık (%) ³
0	694/732 (94,8)	3/732 (0,41)
1	261/272 (96,0)	1/272 (0,37) ⁴
≥ 2	25/35 (71,4)	9/35 (25,7) ⁵
TOPLAM (%95 Güven Aralığı)	980/1039 (94,3) (%92.74, %95.65)	13/1039 (1,25) (%0,67, %2.13)

¹ HIV Sekans veri tabanından Los Alamos Ulusal Kütüphane paneline göre HIV-1 alt tip A1 veya A6 sınıflandırması (Haziran 2020)

² RNA <50 kopya/mL FDA Snapshot algoritmasına göre.

³ Ardışık iki HIV RNA >200 kopya/mL ölçümü olarak tanımlanır.

⁴ Pozitif Öngörücü Değer (PPV) <%1; Negatif Öngörücü Değer (NPV) %98; hassasiyet %8; özgünlük %74

⁵ PPV %26; NPV %99.6; hassasiyet %69; özgünlük %97.5

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Kurumu, HIV-1 enfeksiyonunun tedavisinde REKAMBYS ile bir veya daha fazla pediyatrik hasta alt grubunda yapılan çalışmaların sonuçlarını sunma zorunluluğunu kaldırmıştır.



5.2 Farmakokinetik özellikler

REKAMBYS'in farmakokinetik özellikleri sağlıklı erişkin gönüllülerde ve HIV-1 ile enfekte erişkin hastalarda değerlendirilmiştir.

Tablo 12: Günde bir kez oral rilpivirin uygulamasından ve REKAMBYS başlangıç ve aylık veya iki aylık devam intramüsküler enjeksiyonlarından sonra popülasyon farmakokinetik parametreleri

Dozlama fazı	Doz rejimi	Geometrik ortalama (5'inci; 95'inci Yüzdalık dilim)		
		EAA(0-tau) ^b (ng•s/mL)	C _{maks} (ng/mL)	C _{tau} ^b (ng/mL)
Oral Giriş ^c	25 mg günde bir kez	2,083 (1,125; 3,748)	116 (48,6; 244)	79,4 (31,8; 177)
İlk Enjeksiyon ^{a,d}	900 mg IM başlangıç dozu	44,842 (21,712; 87,575)	144 (93,9; 221)	41,9 (21,7; 78,9)
Aylık Enjeksiyon ^{a,e}	600 mg IM aylık	68,324 (39,042; 118,111)	121 (68,1; 210)	85,8 (49,6; 147)
2 Aylık Enjeksiyon ^{a,e}	900 mg IM 2 ayda bir	132,450 (76,638; 221,783)	138 (80,6; 228)	68,9 (38,0; 119)

^a Rilpivirin IM popülasyon farmakokinetik modelini temel alan münferit post-hoc tahminlerine dayanır (FLAIR, ATLAS ve ATLAS-2M toplu verileri).

^b tau, dozlama aralığıdır: Oral için 24 saat; aylık veya 2 aylık IM enjeksiyonlar için 1 ya da 2 ay.

^c Oral rilpivirin için, C_{tau} FLAIR, ATLAS ve ATLAS-2M çalışmalarında gözlenen toplu verileri; EAA(0-tau) ve C_{maks} ise oral rilpivirin Faz 3 çalışmalarına ait farmakokinetik verileri temsil eder

^d İlk enjeksiyon son oral dozla aynı gün uygulandığından, ilk enjeksiyon C_{maks} değeri ağırlıklı olarak oral dozlamayı yansıtır. Oral doz olmadan uygulandığında (doğrudan enjeksiyon, n=110), rilpivirine ile gözlemlenen geometrik ortalama (5., 95. yüzde) C_{max} (ilk enjeksiyondan 1 hafta sonra) 68,0 ng/mL (27,5; 220) ve C_{tau} 48.9 ng/mL idi (17,7; 138).

^e 48. Hafta verileri.

Emilim

Rilpivirin uzun salımlı enjeksiyon, sürekli rilpivirin plazma konsantrasyonlarıyla sonuçlanacak şekilde gluteal kastan sistemik dolaşım içerisine yavaş emilimin neden olduğu emilim hızıyla sınırlı kinetik (flip-flop farmakokinetik) sergilemektedir.

Tek bir intramüsküler doz uygulamasından sonra plazma rilpivirin konsantrasyonları birinci gün saptanabilir düzeyde olup medyan 3-4 gün sonra maksimum plazma konsantrasyonlarına ulaşacak şekilde tedricen artmıştır. REKAMBYS'in tek bir dozu uygulandıktan sonra, rilpivirin 52 hafta veya daha uzun süre plazmada tespit edilmiştir. Bir yıl boyunca uygulanan aylık veya 2 aylık enjeksiyonlardan sonra, rilpivirinin farmakokinetik kararlı durum maruziyetinin yaklaşık %80'ine ulaşılmıştır.

Tek ve tekrarlı olarak uygulanan 300 mg ile 1200 mg arasında değişen dozların IM enjeksiyonlarından sonra plazma rilpivirin maruziyeti dozla orantılı olarak ya da daha az bir seviyede artış göstermiştir.



Dağılım

Rilpivirin *in vitro* olarak başlıca albümin olmak üzere plazma proteinlerine yaklaşık olarak %99,7 oranında bağlanır. Popülasyon farmakokinetik analizine göre, IM uygulamayı takiben rilpivirin için santral kompartımanın (Vc/F) tipik görünür hacmi 132 L olarak hesaplanmış, periferik dokulara dağılımın orta dereceli olduğu gösterilmiştir.

Rilpivirin beyin omurilik sıvısına (BOS) geçtiği tespit edilmiştir. Rilpivirin enjeksiyonu + kabotegravir enjeksiyonu alan HIV-1 ile enfekte hastalarda, medyan rilpivirin BOS - plazma konsantrasyonu oranı (n = 16) %1,07 ila %1,32 bulunmuştur (aralık: ölçülemez ila %1,69). BOS'taki terapötik rilpivirin konsantrasyonları ile uyumlu olarak, BOS CSF HIV-1 RNA düzeyi (n = 16) hastaların %100'ünde < 50 hücre/mL ve %94'ünde (15/16) < 2 hücre/mL idi. Aynı zaman noktasında, HIV-1 RNA düzeyi (n = 18) hastaların %100'ünde < 50 hücre/mL ve %66,7'sinde (12/18) < 2 hücre/mL idi.

Biyotransformasyon

In vitro deneyler rilpivirinin primer olarak sitokrom P450 (CYP)3A sistemi aracılığıyla oksidatif metabolizmaya uğradığını göstermektedir.

Eliminasyon

REKAMBYS uygulandıktan sonra rilpivirinin ortalama görünür yarılanma ömrü emilim hızıyla sınırlı olup 13-28 hafta olarak hesaplanmıştır.

Rilpivirinin görünür plazma klirensi (CL/F) 5,08 L/s olarak hesaplanmıştır.

Tek bir oral ¹⁴C-rilpivirin dozundan sonra, uygulanan radyoaktivitenin ortalama %85'i feçeste ve %6,1'i idrarda bulunmuştur. Uygulanan dozun ortalama olarak %25'i feçes ile değişmemiş rilpivirin olarak atılır. İdrarda değişime uğramadan atılan rilpivirin, ancak eser miktardadır (uygulanan dozun %1'inden azı).

Özel hasta popülasyonları

Cinsiyet

İntramüsküler (IM) uygulamadan sonra rilpivirin maruziyeti açısından erkeklerle kadınlar arasında klinik olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

Irk

İntramüsküler uygulamadan sonra rilpivirin maruziyeti üzerinde ırkın klinik açıdan anlamlı bir etkisi gözlenmemiştir.

BKİ

İntramüsküler uygulamadan sonra rilpivirin maruziyeti üzerinde BKİ'nin klinik açıdan anlamlı bir etkisi gözlenmemiştir.

Yaşlılar

İntramüsküler uygulamadan sonra rilpivirin maruziyeti üzerinde yaşın klinik açıdan anlamlı bir etkisi gözlenmemiştir. Rilpivirinin 65 yaş üzeri hastalardaki farmakokinetik verileri sınırlıdır.



Böbrek yetmezliği

Rilpivirinin farmakokinetiği böbrek yetmezliği olan hastalarda araştırılmamıştır. Rilpivirinin renal eliminasyonu ihmal edilebilir düzeydedir. Hafif veya orta dereceli böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Renal disfonksiyona bağlı olarak ilaç emilimi, dağılımı ve/veya metabolizmasının değişmesine bağlı plazma konsantrasyonları artabileceğinden, ciddi böbrek yetmezliği veya son evre böbrek hastalığı olan kişilerde REKAMBYS dikkatli kullanılmalıdır. Ciddi böbrek yetmezliği veya son evre böbrek hastalığı olan kişilerde, REKAMBYS ile güçlü bir CYP3A inhibitörünün kombinasyonu ancak yararın riskten ağır basması durumunda kullanılabilir. Plazma proteinlerine bağlanma oranı çok yüksek olduğundan, rilpivirinin hemodiyaliz ya da periton diyaliziyle vücuttan anlamlı düzeylerde atılması beklenmemektir (bkz. Bölüm 4.2).

Karaciğer yetmezliği

Rilpivirin esas olarak karaciğerde metabolize olur ve elimine edilir. Hafif karaciğer yetmezliği (Child Pugh puanı A) olan 8 hastanın 8 eşleştirilmiş kontrol ile ve orta derecede karaciğer yetmezliği (Child Pugh puanı B) olan 8 hastanın 8 eşleştirilmiş kontrol ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, oral rilpivirinin çoklu doz maruziyeti hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda %47 daha yüksek ve orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda %5 daha yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte, farmakolojik olarak aktif, serbest rilpivirin maruziyetinin orta dereceli karaciğer yetmezliğinde anlamlı düzeylerde artmış olduğu göz ardı edilemez. Orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda herhangi bir doz ayarlaması önerilmemesine rağmen dikkatli olunması önerilir. REKAMBYS ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child Pugh puanı C) araştırılmamıştır. Bu nedenle REKAMBYS ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda önerilmez (bkz. Bölüm 4.2).

Eş zamanlı HBV/HCV ile enfekte olmuş hastalar

Popülasyon farmakokinetik analizinde eş zamanlı hepatit B ve/veya hepatit C virüsüyle enfekte olmuş hastalarda oral rilpivirin alımından sonra rilpivirin maruziyeti üzerinde klinik açıdan anlamlı bir etki görülmemiştir.

Pediyatrik Hastalar

Rilpivirinin 18 yaşından küçük çocuklar ve adolesanlardaki farmakokinetiği REKAMBYS ile belirlenmemiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

REKAMBYS enjeksiyonları ile gerçekleştirilen lokal tolerans çalışmalarının haricinde, tüm çalışmalar oral kullanıma yönelik rilpivirin ile gerçekleştirilmiştir.

Tekrarlı doz toksisitesi

Kemirgenlerde karaciğer enzimlerinin indüksiyonuyla ilişkili karaciğer toksisitesi gözlenmiştir. Köpeklerde kolestaz benzeri etkiler gözlenmiştir.

Üreme toksikolojisi ile ilgili çalışmalar

Hayvanlarda yapılan çalışmalarda embriyo ya da fetus toksisitesi veya üreme fonksiyonu üzerinde herhangi bir etki gösterilmemiştir. Oral rilpivirin sıçan ve tavşanlarda teratojenik etkilere neden olmamıştır. Embriyofetal Advers Etki Gözlenmeyen Düzeylerdeki (NOAEL) maruziyet, HIV-1 ile enfekte hastalarda günde bir kez 25 mg maksimum önerilen günlük insan dozunda veya rilpivirin uzun etkili enjektabl süspansiyonun 600 mg veya 900 mg intramüsküler



enjeksiyon dozunda insanlarda maruz kalınan düzeylerden sırasıyla ≥ 12 ve ≥ 57 kat yüksek bulunmuştur.

Karsinojenite ve mutajenite

Oral rilpivirin, karsinojenik potansiyel açısından 104 haftaya kadar fare ve sıçanlara oral gavaj uygulaması ile değerlendirilmiştir. Karsinojenite çalışmalarında test edilen en düşük dozlarda rilpivirine sistemik maruziyet (EAA'ya göre), HIV-1 ile enfekte hastalarda günde bir kez 25 mg maksimum önerilen günlük insan dozunda veya rilpivirin uzun etkili enjektabl süspansiyonun 600 mg veya 900 mg intramüsküler enjeksiyon dozunda insanlarda maruz kalınan düzeylerden sırasıyla ≥ 17 (fareler) ve ≥ 2 kat (sıçanlar) yüksek bulunmuştur. Sıçanlarda, ilaca bağlı neoplazmlar görülmemiştir. Farelerde, rilpivirin erkek ve dişi hayvanlarda hepatosellüler neoplazmlar için pozitif bulunmuştur. Farelerde gözlenen hepatosellüler bulgular kemirgenlere özgü olabilir.

Rilpivirin *in vitro* Ames revers mutasyon testinde ve *in vitro* klastojenisite fare lenfoma testinde bir metabolik aktivasyon sisteminin olmadığı ve olduğu durumlarda negatif sonuç vermiştir. Rilpivirin farelerdeki *in vivo* mikronükleus testinde kromozomal hasara neden olmamıştır.

REKAMBYS'in lokal toleransı

Köpekler ve minyatür domuzlarda uzun süreli tekrarlı IM REKAMBYS uygulamasından sonra, enjeksiyon bölgelerinde kısa süreli (minyatür domuzlarda 1-4 gün) hafif eritem gözlenmiş ve nekropside beyaz depozitler kaydedilmiştir, bunlara akıntılı lenf nodlarında şişlik ve renk değişikliği eşlik etmiştir. Mikroskopik muayenede, enjeksiyon bölgelerinde makrofaj infiltrasyonu ve eozinofilik depozitler görülmüştür. Ayrıca akıntılı/bölgesel lenf nodlarında makrofaj infiltrasyon yanıtı da kaydedilmiştir. Bu bulguların, lokal irritasyon belirtisinden ziyade, biriken materyale karşı bir reaksiyon olduğu düşünülmüştür.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Poloksamer 338
Sitrik asit monohidrat
Glukoz monohidrat
Sodyum dihidrojen fosfat monohidrat
Sodyum hidroksit (pH ayarı ve izotonisite için)
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Bu tıbbi ürün, başka tıbbi ürünler veya seyrelticiler ile karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

24 ay

Kullanım sırasındaki kimyasal ve fiziksel stabilitesi 25°C'de 6 saat süreyle gösterilmiştir.



Süspansiyon enjektör içine çekildikten sonra, enjeksiyon mümkün olan en kısa sürede uygulanmalıdır, ancak 2 saate kadar enjektörün içinde kalabilir. İki saatten fazla süre geçmişse, ilaç, enjektör ve iğne atılmalıdır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında saklanmalıdır (2°C – 8°C).
Dondurulmamalıdır.

Uygulama öncesinde flakonun oda sıcaklığına gelmesi beklenmelidir (25°C'yi geçmeyecek şekilde). Flakon, ambalajı içerisinde oda sıcaklığında 6 saate kadar kalabilir. Altı saatin sonunda kullanılmamışsa, atılmalıdır (bkz. Bölüm 6.3).

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Tip I cam flakon.

600 mg ambalaj

Her bir paket, plastik geçme düğmeli alüminyum conta ve butil elastomer tıpa ile kapatılmış bir saydam 4 mL cam flakon, 1 enjektör (0,2 mL dereceli), 1 flakon adaptörü ve 1 enjeksiyon iğnesi (23 numara, 1½ inç) ihtiva eder.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

REKAMBYS'in kullanım kılavuzu bütünüyle kullanma talimatında verilmiştir (bkz. Kullanım Kılavuzu).

7. RUHSAT SAHİBİ

Johnson and Johnson Sıhhi Mal. San. ve Tic. Ltd. Şti.
Kavacık/Beykoz/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2023/532

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

22.12.2023

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

