

**ALLEGATO I**  
**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

REKAMBYS 600 mg sospensione iniettabile a rilascio prolungato  
REKAMBYS 900 mg sospensione iniettabile a rilascio prolungato

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### Flaconcino da 2 mL

Ogni flaconcino contiene 600 mg di rilpivirina

### Flaconcino da 3 mL

Ogni flaconcino contiene 900 mg di rilpivirina

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile a rilascio prolungato  
Sospensione di colore da bianco a biancastro.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

REKAMBYS è indicato, in associazione a cabotegravir iniettabile, per il trattamento del virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 (HIV-1) negli adulti in soppressione virologica (HIV-1 RNA < 50 copie/mL) e in regime antiretrovirale stabile senza evidenza presente o passata di resistenza virale ad agenti della classe degli NNRTI e degli INI e senza precedenti fallimenti virologici con gli stessi (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere prescritto da un medico esperto nella gestione dell'infezione da HIV. Ogni iniezione deve essere somministrata da un operatore sanitario.

**Prima di iniziare la terapia con REKAMBYS, l'operatore sanitario deve accuratamente selezionare i pazienti che accettano di sottoporsi allo schema richiesto per le iniezioni e informare i pazienti dell'importanza di rispettare le visite programmate per la somministrazione al fine di contribuire al mantenimento della soppressione virale e ridurre il rischio di rebound viremico e il potenziale sviluppo di resistenza associata alla mancata assunzione delle dosi.**

**Dopo l'interruzione di REKAMBYS in associazione all'iniezione di cabotegravir, è indispensabile adottare un regime antiretrovirale alternativo totalmente soppressivo non oltre un mese dopo l'ultima iniezione mensile di REKAMBYS o non oltre due mesi dopo l'ultima iniezione bimestrale di REKAMBYS (vedere paragrafo 4.4).**

Per l'iniezione di cabotegravir deve essere consultato il riassunto delle caratteristiche del prodotto per il dosaggio raccomandato.

## Posologia

REKAMBYS può essere iniziato con o senza fase di induzione orale (iniezione diretta).

Il medico e il paziente possono decidere di usare le compresse di rilpivirina come fase di induzione orale prima di iniziare le iniezioni di REKAMBYS per valutare la tollerabilità (vedere la Tabella 1), o di procedere direttamente con la terapia con REKAMBYS (vedere rispettivamente le Tabelle 2 e 3 per le raccomandazioni posologiche mensili e bimestrali).

### Fase di induzione orale

Quando usate per la fase di induzione orale prima dell'inizio della terapia con REKAMBYS devono essere assunte per via orale compresse di rilpivirina, unitamente a compresse di cabotegravir, per circa 1 mese (almeno 28 giorni) al fine di valutare la tollerabilità a rilpivirina e cabotegravir. Una compressa di rilpivirina da 25 mg dovrà essere assunta con un pasto insieme ad una compressa di cabotegravir 30 mg una volta al giorno (vedere la Tabella 1).

**Tabella 1 Schema posologico per la fase di induzione orale negli adulti**

	<b>Fase di induzione orale</b>
<b>Medicinale</b>	<b>Per un mese (almeno 28 giorni), seguito dall'iniezione iniziale<sup>a</sup></b>
Rilpivirina	25 mg una volta al giorno con un pasto
Cabotegravir	30 mg una volta al giorno

<sup>a</sup> vedere la Tabella 2 per lo schema posologico mensile delle iniezioni e la Tabella 3 per lo schema posologico bimestrale delle iniezioni.

### Somministrazione mensile

#### *Iniezione iniziale (900 mg corrispondenti a 3 mL)*

Nel giorno finale della terapia antiretrovirale corrente o della fase di induzione orale, la dose iniziale di rilpivirina iniettabile raccomandata negli adulti è pari a una singola iniezione da 900 mg per via intramuscolare.

#### *Iniezione di mantenimento (600 mg corrispondenti a 2 mL)*

Dopo l'iniezione iniziale, la dose di rilpivirina iniettabile raccomandata per il proseguimento negli adulti è pari a una singola iniezione da 600 mg per via intramuscolare con frequenza mensile. Le iniezioni potranno essere somministrate ai pazienti fino a 7 giorni prima o dopo la data programmata per l'iniezione mensile.

**Tabella 2 Schema posologico di iniezione intramuscolare mensile raccomandato nei pazienti adulti**

<b>Medicinale</b>	<b>Iniezione iniziale</b>	<b>Iniezioni di mantenimento</b>
	<b>Eeguire l'iniezione l'ultimo giorno della terapia ART in corso o dell' induzione orale (se utilizzata)</b>	<b>Un mese dopo l'iniezione iniziale e successivamente ogni mese</b>
Rilpivirina	900 mg	600 mg
Cabotegravir	600 mg	400 mg

### Somministrazione bimestrale

#### *Iniezioni iniziali: a 1 mese di distanza (900 mg corrispondenti a 3 mL)*

Nel giorno finale della terapia antiretrovirale corrente o della fase di induzione orale, la dose iniziale di rilpivirina iniettabile raccomandata negli adulti è pari a una singola iniezione da 900 mg per via intramuscolare.

Un mese più tardi dovrà essere somministrata una seconda iniezione da 900 mg per via intramuscolare. La seconda iniezione da 900 mg potrà essere somministrata ai pazienti fino a 7 giorni prima o dopo la data programmata per la somministrazione.

*Iniezioni di mantenimento: a 2 mesi di distanza (900 mg corrispondenti a 3 mL)*

Dopo le iniezioni iniziali, la dose di rilpivirina raccomandata per le iniezioni di mantenimento negli adulti è pari a una singola iniezione da 900 mg per via intramuscolare ogni 2 mesi. Le iniezioni potranno essere somministrate ai pazienti fino a 7 giorni prima o dopo la data programmata per la somministrazione bimestrale.

**Tabella 3 Schema posologico di iniezione intramuscolare bimestrale raccomandato nei pazienti adulti**

Medicinale	Iniezioni iniziali	Iniezioni di mantenimento
	Eeguire l'iniezione l'ultimo giorno della terapia ART in corso o dell'induzione orale (se utilizzata). Un mese dopo, deve essere somministrata una seconda iniezione	Due mesi dopo l'ultima delle iniezioni iniziali e successivamente ogni 2 mesi
Rilpivirina	900 mg	900 mg
Cabotegravir	600 mg	600 mg

*Raccomandazioni posologiche quando si passa dalle iniezioni mensili alle iniezioni bimestrali*

I pazienti che passano da un programma di iniezione di mantenimento mensile a un programma di iniezione di mantenimento bimestrale devono ricevere una singola iniezione intramuscolare da 900 mg di REKAMBYS un mese dopo l'ultima dose di iniezione di mantenimento da 600 mg di REKAMBYS e successivamente 900 mg ogni 2 mesi.

*Raccomandazioni posologiche quando si passa dalle iniezioni bimestrali alle iniezioni mensili*

I pazienti che passano dal programma di iniezione di mantenimento bimestrale a un programma di iniezione di mantenimento mensile devono ricevere una singola iniezione intramuscolare da 600 mg di REKAMBYS due mesi dopo l'ultima dose di iniezione di mantenimento da 900 mg di REKAMBYS e successivamente 600 mg una volta al mese.

*Dosi mancate*

I pazienti che non si presentano a una visita programmata per l'iniezione dovranno essere nuovamente sottoposti a valutazione clinica per garantire che la ripresa della terapia sia appropriata. Vedere la Tabella 4 e la Tabella 5 per le raccomandazioni posologiche in seguito alla mancata iniezione.

Mancata somministrazione di un'iniezione mensile (somministrazione orale in sostituzione di massimo 2 iniezioni mensili consecutive)

Se un paziente prevede di non potersi sottoporre all'iniezione programmata per più di 7 giorni, è possibile ricorrere alla terapia orale giornaliera (una compressa di rilpivirina [25 mg] e una compressa di cabotegravir [30 mg]) in sostituzione di massimo 2 visite consecutive per la somministrazione dell'iniezione mensile. Sono disponibili dati limitati sul bridging orale con altre terapie antiretrovirali (ART) a soppressione completa (principalmente a base di INI), vedere paragrafo 5.1.

La prima dose della terapia orale deve essere assunta 1 mese ( $\pm 7$  giorni) dopo le ultime iniezioni di REKAMBYS e cabotegravir. La somministrazione delle iniezioni dovrà essere ripresa l'ultimo giorno della somministrazione orale giornaliera, come raccomandato nella Tabella 4.

Nel caso in cui sia necessario sopperire alla mancanza di terapia per più di due mesi, ossia qualora vengano saltate più di due iniezioni mensili, si dovrà avviare un regime orale alternativo un mese ( $\pm 7$  giorni) dopo l'ultima iniezione di REKAMBYS.

**Tabella 4 Raccomandazioni posologiche per REKAMBYS dopo mancata somministrazione di più iniezioni o terapia orale per i pazienti in terapia iniettiva mensile**

Tempo trascorso dall'ultima iniezione	Raccomandazione
$\leq 2$ mesi:	proseguire con lo schema basato su iniezioni mensili da 600 mg non appena possibile

<b>&gt; 2 mesi:</b>	riavviare la terapia con una dose da 900 mg, quindi continuare a seguire lo schema basato su iniezioni mensili da 600 mg
---------------------	--

**Mancata somministrazione di un'iniezione bimestrale (somministrazione orale in sostituzione di 1 iniezione bimestrale)**

Se un paziente prevede di non potersi sottoporre alla visita programmata per l'iniezione per più di 7 giorni, è possibile sostituire una visita programmata per l'iniezione bimestrale con una terapia orale giornaliera (una compressa [25 mg] di rilpivirina e una compressa [30 mg] di cabotegravir). Sono disponibili dati limitati sul bridging orale con altre terapie antiretrovirali (ART) a soppressione completa (principalmente a base di INI), vedere paragrafo 5.1.

La prima dose della terapia orale dovrà essere assunta circa due mesi ( $\pm$  7 giorni) dopo le ultime iniezioni di REKAMBYS e cabotegravir. La somministrazione delle iniezioni dovrà essere ripresa l'ultimo giorno della somministrazione orale giornaliera, come raccomandato nella Tabella 5.

Nel caso in cui sia necessario sopperire alla mancanza di terapia per più di due mesi, ossia qualora venga saltata più di una iniezione bimestrale, si dovrà avviare un regime orale alternativo due mesi ( $\pm$  7 giorni) dopo l'ultima iniezione di REKAMBYS.

**Tabella 5 Raccomandazioni posologiche per REKAMBYS dopo mancata somministrazione di più iniezioni o terapia orale per i pazienti in terapia iniettiva bimestrale**

<b>Mancata visita per iniezione</b>	<b>Tempo trascorso dall'ultima iniezione</b>	<b>Raccomandazione (tutte le iniezioni sono da 3 mL)</b>
<b>Iniezione 2</b>	<b><math>\leq</math> 2 mesi</b>	Proseguire con un'iniezione da 900 mg non appena possibile e continuare lo schema basato su iniezioni bimestrali.
	<b>&gt; 2 mesi</b>	Riavviare la terapia con una dose da 900 mg, seguita da una seconda iniezione iniziale da 900 mg un mese dopo. Successivamente, attenersi allo schema basato su iniezioni bimestrali.
<b>Iniezione 3 o successive</b>	<b><math>\leq</math> 3 mesi</b>	Proseguire con un'iniezione da 900 mg non appena possibile e continuare lo schema basato su iniezioni bimestrali.
	<b>&gt; 3 mesi</b>	Riavviare la terapia con una dose da 900 mg, seguita da una seconda iniezione iniziale da 900 mg un mese dopo. Successivamente, attenersi allo schema basato su iniezioni bimestrali.

**Popolazioni speciali**

*Anziani*

Le informazioni sull'uso di REKAMBYS nei pazienti di età > 65 anni sono limitate. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di REKAMBYS nei pazienti anziani (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

*Compromissione renale*

Nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata non è richiesto alcun aggiustamento della dose. Nei pazienti con compromissione renale severa o nefropatia allo stadio terminale, l'associazione di REKAMBYS e un forte inibitore di CYP3A deve essere impiegata solo se il beneficio supera il rischio. I soggetti con clearance della creatinina stimata < 50 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> non sono stati inclusi negli studi di Fase 3. Non sono disponibili dati nei soggetti dializzati, sebbene non siano previste differenze nella farmacocinetica in questa popolazione (vedere paragrafo 5.2).

*Compromissione epatica*

Nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (classe Child-Pugh A o B) non è richiesto alcun aggiustamento della dose, ma si consiglia cautela nei pazienti con compromissione epatica moderata. Non sono disponibili dati nei pazienti con compromissione epatica severa (classe Child-Pugh C); pertanto, REKAMBYS non è raccomandato in questi pazienti (vedere paragrafo 5.2).

### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di REKAMBYS nei bambini e negli adolescenti di età < 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

### Modo di somministrazione

Per uso intramuscolare.

Prestare attenzione per evitare l'iniezione involontaria di REKAMBYS in un vaso sanguigno. La sospensione deve essere iniettata lentamente (vedere paragrafo 4.4).

Prima della somministrazione, il flaconcino di REKAMBYS deve essere portato a temperatura ambiente.

REKAMBYS deve essere somministrato da un operatore sanitario. Per le istruzioni sulla somministrazione, vedere le "Istruzioni per l'uso" nel foglio illustrativo.

REKAMBYS deve essere sempre somministrato in concomitanza con un'iniezione di cabotegravir. Le iniezioni di REKAMBYS e cabotegravir devono essere praticate su sedi glutee distinte durante la stessa visita. L'ordine in cui vengono praticate le iniezioni non è importante.

Al momento della somministrazione di REKAMBYS, l'operatore sanitario deve tenere in considerazione l'indice di massa corporea (IMC) del paziente per assicurare che la lunghezza dell'ago sia sufficiente a raggiungere il muscolo gluteo. La confezione contiene 1 ago per iniezione (vedere paragrafo 6.5).

Il flaconcino deve essere tenuto con fermezza e agitato energicamente per 10 secondi completi. Il flaconcino deve essere capovolto e la risospensione deve essere controllata. Deve avere un aspetto uniforme. Se la sospensione non è uniforme, il flaconcino deve essere agitato nuovamente. La presenza di piccole bolle d'aria è normale.

Le iniezioni devono essere somministrate in sede ventrogluteale (raccomandata) o dorsogluteale.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

REKAMBYS non deve essere somministrato in concomitanza con i seguenti medicinali, in quanto potrebbe verificarsi una riduzione significativa delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina (dovuta all'induzione dell'enzima CYP3A), con possibile conseguente perdita degli effetti terapeutici di REKAMBYS (vedere paragrafo 4.5):

- carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoina (anticonvulsivanti)
- rifabutina, rifampicina, rifapentina (antimicobatterici)
- desametasone (glucocorticoide per via sistemica), ad eccezione di terapie a dose singola
- iperico (*Hypericum perforatum*).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### **Rischio di resistenza in seguito a interruzione del trattamento**

**Per ridurre al minimo il rischio di sviluppare resistenza virale, è indispensabile adottare una terapia antiretrovirale alternativa ampiamente soppressiva non oltre un mese dopo l'ultima iniezione mensile di REKAMBYS o non oltre due mesi dopo l'ultima iniezione bimestrale di REKAMBYS.**

Se si sospetta un fallimento virologico, è necessario adottare un regime alternativo il prima possibile.

## Proprietà inerenti la lunga durata d'azione delle iniezioni di rilpivirina

Concentrazioni residue di rilpivirina possono rimanere nella circolazione sistemica dei pazienti per periodi prolungati (fino a 4 anni in alcuni pazienti) e devono essere prese in considerazione al momento dell'interruzione della terapia con REKAMBYS (vedere paragrafi 4.5, 4.6, 4.7 e 4.9).

## Fattori basali associati a fallimento virologico

Prima di iniziare il regime, si deve tenere in considerazione che le analisi multivariabili indicano che una combinazione di almeno 2 dei seguenti fattori basali potrebbe essere associata a un aumento del rischio di fallimento virologico: mutazioni preesistenti di resistenza a rilpivirina, HIV-1 sottotipo A6/A1 o IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. I dati disponibili suggeriscono che il fallimento virologico si verifica più spesso quando questi pazienti sono trattati con lo schema posologico bimestrale rispetto al regime posologico mensile. Nei pazienti con un'anamnesi terapeutica incompleta o incerta, senza analisi di resistenza pre-trattamento, è necessaria cautela in presenza di IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> o HIV-1 sottotipo A6/A1 (vedere paragrafo 5.1).

## Reazioni post-iniezione

La somministrazione accidentale per via endovenosa può provocare eventi avversi dovuti a temporanee concentrazioni plasmatiche elevate. Negli studi clinici sono state segnalate gravi reazioni post-iniezione entro alcuni minuti dall'iniezione di rilpivirina. Queste reazioni includono sintomi come dispnea, broncospasmo, agitazione, crampi addominali, eruzione cutanea/orticaria, capogiro, vampate di calore, sudorazione, intorpidimento orale, variazioni della pressione arteriosa e dolore (ad es. alla schiena e al torace). Questi eventi sono stati molto rari e hanno iniziato a risolversi nel giro di minuti dopo l'iniezione. Alcuni dei pazienti hanno ricevuto una terapia sintomatica, a discrezione del medico curante.

Seguire attentamente le Istruzioni per l'uso durante la preparazione e la somministrazione di REKAMBYS (vedere paragrafo 4.2). Tenere in osservazione i pazienti per un breve periodo (circa 10 minuti) dopo l'iniezione. Se un paziente manifesta una reazione post-iniezione, monitorare e trattare secondo le indicazioni cliniche.

## Effetti cardiovascolari

REKAMBYS deve essere usato con cautela quando somministrato in concomitanza con un medicinale che presenta un rischio noto di torsione di punta. A dosi sovrat terapeutiche (75 mg e 300 mg una volta al giorno), rilpivirina orale è stata associata a un prolungamento dell'intervallo QTc all'elettrocardiogramma (ECG) (vedere paragrafi 4.5, 4.8 e 5.2). La rilpivirina per via orale alla dose raccomandata di 25 mg una volta al giorno non è associata a effetti clinicamente rilevanti sul QTc. Le concentrazioni plasmatiche di rilpivirina dopo le iniezioni di REKAMBYS sono sovrapponibili a quelle della terapia con rilpivirina orale.

## Co-infezione da HBV/HCV

I pazienti con co-infezione da epatite B sono stati esclusi dagli studi con REKAMBYS. L'avvio di una terapia con REKAMBYS nei pazienti con co-infezione da epatite B non è raccomandato. Nei pazienti con co-infezione da epatite B che assumono rilpivirina orale, l'incidenza di un aumento degli enzimi epatici è risultata più elevata rispetto ai pazienti senza co-infezione da epatite B in terapia con rilpivirina orale. I medici devono fare riferimento alle attuali linee guida terapeutiche per la gestione dell'infezione da HIV nei pazienti con co-infezione da virus dell'epatite B.

I dati disponibili nei pazienti con co-infezione da epatite C sono limitati. Nei pazienti con co-infezione da epatite C che assumono rilpivirina orale, l'incidenza di un innalzamento degli enzimi epatici è risultata più elevata rispetto ai pazienti senza co-infezione da epatite C in terapia con rilpivirina orale. L'esposizione farmacocinetica di rilpivirina orale e iniettabile nei pazienti con co-infezione è risultata

sovrapponibile a quella dei pazienti senza infezione concomitante da epatite C. Si raccomanda il monitoraggio della funzionalità epatica nei pazienti con co-infezione da epatite C.

#### Interazioni con altri medicinali

REKAMBYS non deve essere somministrato con altri medicinali antiretrovirali, ad eccezione di cabotegravir iniettabile, per il trattamento dell'infezione da HIV-1 (vedere paragrafo 4.5).

#### Gravidanza

I dati relativi all'uso di REKAMBYS in donne in gravidanza sono limitati. REKAMBYS non è raccomandato in gravidanza a meno che il beneficio atteso giustifichi il potenziale rischio. Sono state osservate esposizioni inferiori a rilpivirina orale durante l'assunzione di rilpivirina 25 mg una volta al giorno in gravidanza. Negli studi di Fase III con rilpivirina orale, un'esposizione inferiore a rilpivirina, simile a quella osservata durante la gravidanza, è stata associata a un aumento del rischio di fallimento virologico; pertanto, è necessario monitorare attentamente la carica virale. In alternativa, deve essere presa in considerazione l'adozione di un altro regime ART (vedere paragrafi 4.6, 5.1 e 5.2).

#### Sindrome da riattivazione immunitaria

Nei pazienti con infezione da HIV e in stato di immunodeficienza severa al momento dell'inizio della terapia antiretrovirale di combinazione (CART), può insorgere una reazione infiammatoria ad agenti patogeni opportunisti asintomatici o residui, causando serie condizioni cliniche o un peggioramento dei sintomi. Generalmente, tali reazioni sono state osservate entro le prime settimane o i primi mesi dopo l'inizio della CART. Esempi rilevanti sono le retiniti da citomegalovirus, le infezioni da micobatteri generalizzate e/o focali e la polmonite da *Pneumocystis jirovecii*. Occorre valutare eventuali sintomi infiammatori e istituire un trattamento laddove necessario. Nel contesto dell'immunoricostruzione sono state segnalate anche patologie autoimmuni (come la malattia di Graves e l'epatite autoimmune); tuttavia, il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento.

#### Trasmissione dell'HIV

Sebbene un'efficace soppressione virale con la terapia antiretrovirale abbia dimostrato di ridurre notevolmente il rischio di trasmissione sessuale, un rischio residuo non può essere escluso. Si devono prendere precauzioni per prevenire la trasmissione in accordo con le linee guida nazionali.

#### Infezioni opportunistiche

I pazienti devono essere informati che REKAMBYS o qualsiasi altra terapia antiretrovirale non cura l'infezione da HIV e che potrebbero sviluppare infezioni opportunistiche e altre complicazioni dell'infezione da HIV. Pertanto, i pazienti devono essere strettamente monitorati clinicamente da un medico esperto nel trattamento di queste patologie associate all'HIV.

#### Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per iniezione, cioè essenzialmente "senza sodio"

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

REKAMBYS, in associazione a cabotegravir iniettabile, è destinato all'uso come regime terapeutico completo per il trattamento dell'infezione da HIV-1 e non deve essere somministrato con altri medicinali antiretrovirali per il trattamento dell'HIV-1. Per tale motivo non si forniscono informazioni sulle interazioni farmacologiche con altri antiretrovirali. Dal punto di vista delle interazioni farmacologiche, non ci sono limitazioni nell'uso di altri medicinali antiretrovirali dopo l'interruzione della terapia con REKAMBYS.



Per il trattamento durante la fase di induzione con rilpivirina orale e nel caso in cui le dosi saltate vengano sostituite dalla terapia con rilpivirina orale, fare riferimento all'RCP di rilpivirina compresse per informazioni sulle interazioni farmacologiche.

#### Medicinali che influenzano l'esposizione a rilpivirina

Rilpivirina viene metabolizzata principalmente dal citocromo P450 (CYP)3A. I medicinali che inducono o inibiscono il CYP3A possono quindi alterare la clearance di rilpivirina (vedere paragrafo 5.2). Durante la co-somministrazione di rilpivirina e medicinali induttori di CYP3A è stata osservata una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina che potrebbe ridurre gli effetti terapeutici.

Durante la co-somministrazione di rilpivirina e medicinali inibitori di CYP3A è stato osservato un aumento delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina.

Quando si usa rilpivirina per via orale l'impiego di inibitori della pompa protonica è controindicato (vedere il RCP rilpivirina compresse, paragrafo 4.3).

#### Medicinali che subiscono l'influenza dell'uso di rilpivirina

È improbabile che rilpivirina possa avere un effetto clinicamente rilevante sull'esposizione a medicinali metabolizzati dagli enzimi CYP.

Rilpivirina inibisce la glicoproteina-P *in vitro* (IC<sub>50</sub> pari a 9,2 μM). In uno studio clinico, l'impiego di rilpivirina orale (25 mg QD) non ha influenzato significativamente la farmacocinetica della digossina.

Rilpivirina è un inibitore *in vitro* del trasportatore MATE-2K con un IC<sub>50</sub> < 2,7 nM. Le implicazioni cliniche di questo dato non sono attualmente note.

#### Tabella delle interazioni

Le interazioni teoriche e pratiche selezionate tra rilpivirina e medicinali somministrati in concomitanza sono elencate nella Tabella 6; si basano sugli studi condotti con rilpivirina orale oppure sono interazioni farmacologiche potenzialmente manifestabili (l'aumento è indicato da "↑", la diminuzione da "↓", l'assenza di variazioni da "↔", la non applicabilità da "NA", l'intervallo di confidenza da "IC").

**Tabella 6 Interazioni e raccomandazioni sulla dose in associazione con altri medicinali**

Medicinali per area terapeutica	Interazione Variazione media geometrica (%) <sup>Q</sup>	Raccomandazioni per la co-somministrazione
<b>AGENTI ANTIVIRALI</b>		
Cabotegravir	AUC cabotegravir ↔ C <sub>min</sub> cabotegravir ↔ C <sub>max</sub> cabotegravir ↔ AUC rilpivirina ↔ C <sub>min</sub> rilpivirina ↓ 8% C <sub>max</sub> rilpivirina ↔	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Ribavirina	Non studiata. Non sono previste interazioni farmacologiche clinicamente rilevanti.	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
<b>ANTICONVULSIVANTI</b>		
Carbamazepina Oxcarbazepina Fenobarbital Fenitoina	Non studiata. Sono previste diminuzioni significative delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina.  (induzione degli enzimi CYP3A)	Rilpivirina non deve essere usata in associazione a questi anticonvulsivanti, in quanto la co-somministrazione potrebbe determinare una perdita degli effetti terapeutici di rilpivirina (vedere paragrafo 4.3).

<b>AGENTI ANTIMICOTICI AZOLICI</b>		
Ketoconazolo*# 400 mg QD	AUC ketoconazolo ↓ 24% C <sub>min</sub> ketoconazolo ↓ 66% C <sub>max</sub> ketoconazolo ↔  (induzione di CYP3A dovuta alle dosi elevate di rilpivirina nello studio)  AUC rilpivirina ↑ 49% C <sub>min</sub> rilpivirina ↑ 76% C <sub>max</sub> rilpivirina ↑ 30%  (inibizione degli enzimi CYP3A)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Fluconazolo Itraconazolo Posaconazolo Voriconazolo	Non studiata. L'uso concomitante di REKAMBYS con agenti antimicotici azolici potrebbe determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina.  (inibizione degli enzimi CYP3A)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
<b>ANTIMICOBATTERICI</b>		
Rifabutina*# 300 mg QD  300 mg QD (+ rilpivirina 25 mg QD)  300 mg QD (+ rilpivirina 50 mg QD)	AUC rifabutina ↔ C <sub>min</sub> rifabutina ↔ C <sub>max</sub> rifabutina ↔ AUC 25-O-desacetil-rifabutina ↔ C <sub>min</sub> 25-O-desacetil-rifabutina ↔ C <sub>max</sub> 25-O-desacetil-rifabutina ↔  AUC rilpivirina ↓ 42% C <sub>min</sub> rilpivirina ↓ 48% C <sub>max</sub> rilpivirina ↓ 31%  AUC rilpivirina ↑ 16%* C <sub>min</sub> rilpivirina ↔* C <sub>max</sub> rilpivirina ↑ 43%*  * rispetto a rilpivirina 25 mg QD in monoterapia  (induzione degli enzimi CYP3A)	REKAMBYS non deve essere usato in associazione a rifabutina, in quanto non sono state stabilite specifiche raccomandazioni posologiche. È probabile che la co-somministrazione determini una perdita dell'effetto terapeutico di rilpivirina (vedere paragrafo 4.3).
Rifampicina*# 600 mg QD	AUC rifampicina ↔ C <sub>min</sub> rifampicina NA C <sub>max</sub> rifampicina ↔ AUC 25-desacetil-rifampicina ↓ 9% C <sub>min</sub> 25-desacetil-rifampicina NA C <sub>max</sub> 25-desacetil-rifampicina ↔ AUC rilpivirina ↓ 80% C <sub>min</sub> rilpivirina ↓ 89% C <sub>max</sub> rilpivirina ↓ 69%  (induzione degli enzimi CYP3A)	Rilpivirina non deve essere usata in associazione a rifampicina, in quanto è probabile che la co-somministrazione determini una perdita degli effetti terapeutici di rilpivirina (vedere paragrafo 4.3).
Rifapentina	Non studiata. Sono previste diminuzioni significative delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina.  (induzione degli enzimi CYP3A)	Rilpivirina non deve essere usata in combinazione con rifapentina, in quanto è probabile che la co-somministrazione determini una perdita degli effetti terapeutici di rilpivirina (vedere paragrafo 4.3).

<b>ANTIBIOTICI MACROLIDI</b>		
Claritromicina Eritromicina	Non studiata. Si prevede un aumento dell'esposizione a rilpivirina.  (inibizione degli enzimi CYP3A)	Prendere in considerazione il ricorso ad alternative come azitromicina, laddove possibile.
<b>GLUCOCORTICOIDI O CORTICOSTEROIDI</b>		
Desametasone (per via sistemica, ad eccezione di una dose singola)	Non studiata. Sono previste diminuzioni dose-dipendenti delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina.  (induzione degli enzimi CYP3A)	Rilpivirina non deve essere usata in associazione a desametasone per via sistemica (ad eccezione di una dose singola), in quanto la co-somministrazione potrebbe determinare una perdita degli effetti terapeutici di rilpivirina (vedere paragrafo 4.3). Prendere in considerazione il ricorso ad alternative, particolarmente in caso di uso a lungo termine.
<b>ANALGESICI NARCOTICI</b>		
Metadone* 60-100 mg QD, dose personalizzata	AUC R(-) metadone ↓ 16% C <sub>min</sub> R(-) metadone ↓ 22% C <sub>max</sub> R(-) metadone ↓ 14% AUC rilpivirina ↔* C <sub>min</sub> rilpivirina ↔* C <sub>max</sub> rilpivirina ↔* * in base a controlli storici	Non sono necessari aggiustamenti della dose quando si inizia la somministrazione concomitante di metadone e rilpivirina. Si raccomanda tuttavia il monitoraggio clinico, dato che la terapia di mantenimento con metadone potrebbe necessitare di aggiustamenti in alcuni pazienti.
<b>ANTIARITMICI</b>		
Digossina*	AUC digossina ↔ C <sub>min</sub> digossina NA C <sub>max</sub> digossina ↔	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
<b>ANTIDIABETICI</b>		
Metformina*	AUC metformina ↔ C <sub>min</sub> metformina NA C <sub>max</sub> metformina ↔	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
<b>PRODOTTI ERBORISTICI</b>		
Iperico ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Non studiata. Sono previste diminuzioni significative delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina.  (induzione degli enzimi CYP3A)	Rilpivirina non deve essere usata in associazione a prodotti contenenti iperico, in quanto la co-somministrazione potrebbe determinare una perdita degli effetti terapeutici di rilpivirina (vedere paragrafo 4.3).
<b>ANALGESICI</b>		
Paracetamolo** Dose singola 500 mg	AUC paracetamolo ↔ C <sub>min</sub> paracetamolo NA C <sub>max</sub> paracetamolo ↔ AUC rilpivirina ↔ C <sub>min</sub> rilpivirina ↑ 26% C <sub>max</sub> rilpivirina ↔	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
<b>CONTRACCETTIVI ORALI</b>		
Etinilestradiolo* 0,035 mg QD Noretindrone 1 mg QD	AUC etinilestradiolo ↔ C <sub>min</sub> etinilestradiolo ↔ C <sub>max</sub> etinilestradiolo ↑ 17% AUC noretindrone ↔ C <sub>min</sub> noretindrone ↔ C <sub>max</sub> noretindrone ↔ AUC rilpivirina ↔* C <sub>min</sub> rilpivirina ↔* C <sub>max</sub> rilpivirina ↔* * in base a controlli storici	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.

<b>INIBITORI DELLA HMG CO-A REDUTTASI</b>		
Atorvastatina*# 40 mg QD	AUC atorvastatina ↔ C <sub>min</sub> atorvastatina ↓ 15% C <sub>max</sub> atorvastatina ↑ 35% AUC rilpivirina ↔ C <sub>min</sub> rilpivirina ↔ C <sub>max</sub> rilpivirina ↓ 9%	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
<b>INIBITORI DELLA FOSFODIESTERASI TIPO 5 (PDE-5)</b>		
Sildenafil*# Dose singola 50 mg	AUC sildenafil ↔ C <sub>min</sub> sildenafil NA C <sub>max</sub> sildenafil ↔ AUC rilpivirina ↔ C <sub>min</sub> rilpivirina ↔ C <sub>max</sub> rilpivirina ↔	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Vardenafil Tadalafil	Non studiata.	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.

<sup>Ω</sup> % di aumento/diminuzione sulla base di studi di interazione farmaco-farmaco con rilpivirina orale

\* L'interazione tra rilpivirina e questo medicinale è stata valutata in uno studio clinico. Tutte le altre interazioni farmaco-farmaco illustrate sono frutto di previsione.

# Questo studio di interazione è stato condotto con una dose di rilpivirina superiore alla dose raccomandata al fine di valutare l'effetto massimale sul medicinale somministrato in concomitanza. La raccomandazione di dosaggio è applicabile alla dose raccomandata di rilpivirina 25 mg QD.

### Medicinali che prolungano il QT

Rilpivirina orale alla dose raccomandata di 25 mg una volta al giorno non è associata a effetti clinicamente rilevanti sul QTc. Le concentrazioni plasmatiche di rilpivirina dopo le iniezioni di REKAMBYS alla dose raccomandata di 600 mg una volta al mese o 900 mg ogni 2 mesi sono comparabili a quelle ottenute con rilpivirina orale a una dose di 25 mg al giorno (QD). In uno studio su soggetti sani, le dosi sovraterapeutiche di rilpivirina orale (75 mg una volta al giorno e 300 mg una volta al giorno) hanno dimostrato di prolungare l'intervallo QTc dell'ECG (vedere paragrafo 5.1). REKAMBYS deve essere usato con cautela quando somministrato in concomitanza con un medicinale che presenta un rischio noto di torsione di punta (vedere paragrafo 4.4).

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

L'effetto di REKAMBYS sulla gravidanza negli esseri umani è sconosciuto.

Un moderato numero di dati su rilpivirina orale in donne in gravidanza (fra 300 e 1 000 gravidanze esposte) indica che rilpivirina non causa malformazioni o tossicità fetale/neonatale.

Uno studio condotto su 19 donne in gravidanza trattate con rilpivirina orale in associazione a una terapia di fondo durante il secondo e il terzo trimestre di gestazione e dopo il parto ha dimostrato esposizioni inferiori a rilpivirina orale in gravidanza; pertanto, è necessario monitorare attentamente la carica virale se REKAMBYS viene usato durante la gravidanza.

Gli studi sugli animali non mostrano una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

REKAMBYS non è raccomandato in gravidanza a meno che il beneficio atteso giustifichi il potenziale rischio.

Deve essere preso in considerazione un regime orale alternativo in accordo con le attuali linee guida di trattamento. Dopo l'interruzione di REKAMBYS, in alcuni pazienti rilpivirina può rimanere nella circolazione sistemica fino a 4 anni (vedere paragrafo 4.4).

## Allattamento

Sulla base dei dati sugli animali, è prevedibile che rilpivirina sia secreta nel latte materno, sebbene ciò non sia stato confermato nell'uomo. Dopo l'interruzione di REKAMBYS, in alcuni pazienti rilpivirina potrebbe essere presente nel latte materno fino a 4 anni.

Per evitare la trasmissione dell'HIV si raccomanda che le madri con infezione da HIV non allattino al seno i loro bambini in nessun caso.

## Fertilità

Non sono disponibili dati relativi agli effetti di rilpivirina sulla fertilità negli esseri umani. Negli studi sugli animali non sono stati osservati effetti clinicamente rilevanti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

I pazienti devono essere informati della possibilità di manifestare stanchezza, capogiri e sonnolenza durante il trattamento con REKAMBYS (vedere paragrafo 4.8).

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse (AR) segnalate più frequentemente negli studi sulla somministrazione mensile sono state reazioni in sede di iniezione (fino all'84%), cefalea (fino al 12%) e piressia (10%).

Le AR segnalate più frequentemente sulla somministrazione bimestrale sono state reazioni in sede di iniezione (76%), cefalea (7%) e piressia (7%).

#### Tabella delle reazioni avverse

Le AR identificate per rilpivirina e/o a cabotegravir sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi (SOC) e per frequenza (vedere Tabella 7). Le frequenze sono definite come: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) e non comune ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ).

**Tabella 7 Tabella delle reazioni avverse<sup>1</sup>**

<b>Classificazione per sistemi e organi (SOC) secondo MedDRA</b>	<b>Categoria di frequenza</b>	<b>AR per rilpivirina + cabotegravir</b>
Patologie del sistema emolinfopoietico	Comune	conta dei leucociti diminuita <sup>2</sup> , emoglobina diminuita <sup>2</sup> , conta piastrinica diminuita <sup>2</sup>
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	sindrome da riattivazione immunitaria <sup>2</sup>
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	colesterolo totale (a digiuno) aumentato <sup>2</sup> , colesterolo LDL (a digiuno) aumentato <sup>2</sup>
	Comune	appetito ridotto <sup>2</sup> , trigliceridi (a digiuno) aumentati <sup>2</sup>
Disturbi psichiatrici	Comune	depressione, ansia, sogni anormali, insonnia, disturbi del sonno <sup>2</sup> , umore depresso <sup>2</sup>
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea
	Comune	Capogiri
	Non comune	sonnolenza, reazioni vasovagali (in risposta alle iniezioni)
Patologie gastrointestinali	Molto comune	amilasi pancreatica aumentata <sup>2</sup>
	Comune	nausea, vomito, dolore addominale <sup>3</sup> , flatulenza, diarrea, fastidio addominale <sup>2</sup> , bocca secca <sup>2</sup> , lipasi aumentata <sup>2</sup>
Patologie epatobiliari	Non comune	epatotossicità

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	eruzione cutanea <sup>4</sup>
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Mialgia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	reazioni in sede di iniezione (dolore e fastidio, nodulo, indurimento), piressia <sup>5</sup>
	Comune	reazioni in sede di iniezione (tumefazione, eritema, prurito, lividura, calore, ematoma), stanchezza, astenia, malessere
	Non comune	reazioni in sede di iniezione (cellulite, ascesso, anestesia, emorragia, alterazione del colore)
Esami diagnostici	Comune	peso aumentato
	Non comune	transaminasi aumentate, bilirubina ematica aumentata

<sup>1</sup> La frequenza delle reazioni avverse (AR) identificate si basa su tutte le manifestazioni riportate degli eventi e non è limitata alle reazioni considerate almeno possibilmente correlate a giudizio dello sperimentatore.

<sup>2</sup> Ulteriori reazioni avverse osservate con rilpivirina orale in altre sperimentazioni.

<sup>3</sup> Dolore addominale include i seguenti *preferred term* MedDRA raggruppati: dolore addominale, dolore addominale superiore.

<sup>4</sup> Eruzione cutanea include i seguenti *preferred term* MedDRA raggruppati: eruzione cutanea, eruzione eritematosa, eruzione cutanea generalizzata, eruzione cutanea maculare, eruzione cutanea maculo-papulare, esantema morbilliforme, eruzione cutanea papulare, eruzione cutanea pruriginosa.

<sup>5</sup> Piressia include i seguenti *preferred term* MedDRA raggruppati: piressia, sensazione di caldo, temperatura corporea aumentata. La maggior parte degli eventi di piressia sono stati segnalati entro una settimana dalle iniezioni.

Il profilo di sicurezza complessivo alla Settimana 96 e alla Settimana 124 nello studio FLAIR era coerente con quello osservato alla Settimana 48, senza identificare nuovi dati sulla sicurezza. Nella fase di estensione dello studio FLAIR, l'inizio del regime di iniezioni con rilpivirina più cabotegravir senza induzione orale (iniezione diretta) non è stato associato a nuovi problemi di sicurezza correlati all'omissione della fase di induzione orale.

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

##### *Reazioni locali in sede di iniezione (ISR)*

Fino all'1% dei soggetti ha interrotto la terapia iniettiva con rilpivirina e cabotegravir a causa di ISR.

Le reazioni in sede di iniezione sono state generalmente lievi (Grado 1 nel 70-75% dei soggetti) o moderate (Grado 2 nel 27-36% dei soggetti). Il 3-4% dei soggetti ha manifestato ISR di grave entità (Grado 3). La durata mediana degli eventi ISR è stata di 3 giorni. La percentuale dei soggetti che hanno riferito ISR si è ridotta nel tempo.

##### *Peso aumentato*

Alla settimana 48, i soggetti partecipanti agli studi di Fase III FLAIR e ATLAS che avevano ricevuto rilpivirina più cabotegravir presentavano un aumento mediano di peso pari a 1,5 kg; i soggetti del gruppo che aveva mantenuto il proprio regime antiretrovirale in corso (CAR) presentavano un aumento mediano di peso pari a 1,0 kg (analisi aggregata).

Nei singoli studi FLAIR e ATLAS, l'aumento mediano di peso nei bracci rilpivirina più cabotegravir è stato rispettivamente di 1,3 kg e 1,8 kg, a fronte di un aumento di 1,5 kg e 0,3 kg nei bracci CAR.

Alla settimana 48, nello studio ATLAS-2M l'aumento mediano di peso in entrambi i bracci rilpivirina+cabotegravir (somministrazione mensile e bimestrale) è stato di 1,0 kg.

##### *Variazioni nell'ematochimica di laboratorio*

Livelli elevati di transaminasi (ALT/AST) sono stati osservati in soggetti in terapia con rilpivirina più cabotegravir durante gli studi clinici. Questi aumenti sono stati principalmente attribuiti a un'epatite

virale acuta. Alcuni soggetti in terapia con rilpivirina orale più cabotegravir orale hanno presentato un innalzamento delle transaminasi attribuito a sospetta epatotossicità farmaco-correlata; tali alterazioni si sono dimostrate reversibili dopo l'interruzione del trattamento.

Con la terapia a base di rilpivirina più cabotegravir sono stati osservati piccoli aumenti non progressivi della bilirubina totale (senza ittero clinico). Queste alterazioni non sono considerate clinicamente rilevanti in quanto probabilmente rispecchiano la competizione per una via di eliminazione comune (UGT1A1) tra cabotegravir e bilirubina non coniugata.

Livelli elevati di lipasi sono stati osservati durante gli studi clinici con rilpivirina più cabotegravir. Aumenti di lipasi di Grado 3 e 4 si sono verificati ad una più elevata incidenza con rilpivirina più cabotegravir rispetto a CAR. Questi aumenti sono stati generalmente asintomatici e non hanno portato a interruzioni di rilpivirina più cabotegravir. Nello studio ATLAS-2M è stato segnalato un caso di pancreatite fatale con Grado 4 di lipasi e fattori confondenti (inclusa un'anamnesi di pancreatite) per il quale la causalità del regime di iniezione non può essere esclusa.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

### **4.9 Sovradosaggio**

Allo stato attuale, l'esperienza di sovradosaggio con REKAMBYS è limitata. In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere trattato con terapie di supporto e secondo le indicazioni cliniche, monitorando i segni vitali e l'ECG (intervallo QT), secondo necessità. Poiché rilpivirina ha un forte legame con le proteine plasmatiche, è improbabile che la dialisi determini una significativa rimozione del principio attivo.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antivirali per uso sistemico, inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa, codice ATC: J05AG05

#### Meccanismo d'azione

Rilpivirina è un inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa (NNRTI) diarilpirimidinico dell'HIV-1. L'attività di rilpivirina è mediata dall'inibizione non competitiva della trascrittasi inversa (RT) dell'HIV-1. Rilpivirina non inibisce le DNA-polimerasi  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$  nelle cellule umane.

#### Attività antivirale *in vitro*

Rilpivirina ha evidenziato un'attività contro ceppi di laboratorio di HIV-1 wild type in una linea di linfociti T con infezione acuta, con un valore mediano di EC<sub>50</sub> per HIV-1/IIIB pari a 0,73 nM (0,27 ng/mL). Sebbene rilpivirina abbia dimostrato una limitata attività *in vitro* nei confronti dell'HIV-2, con valori di EC<sub>50</sub> variabili da 2.510 a 10.830 nM (da 920 a 3.970 ng/mL), il trattamento dell'infezione da HIV-2 con rilpivirina non è raccomandato in assenza di dati clinici.

Rilpivirina ha anche dimostrato un'attività antivirale nei confronti di un ampio spettro di isolati primari di HIV-1 del gruppo M (sottotipi A, B, C, D, F, G, H), con valori di EC<sub>50</sub> variabili da 0,07 a 1,01 nM (da 0,03 a 0,37 ng/mL) e di isolati primari del gruppo O, con valori di EC<sub>50</sub> variabili da 2,88 a 8,45 nM (da 1,06 a 3,10 ng/mL).

## Resistenza

Considerando tutti i dati disponibili *in vitro* e *in vivo* ottenuti dall'uso di rilpivirina orale in pazienti non trattati in precedenza, l'attività di rilpivirina può essere influenzata dalle seguenti mutazioni associate a resistenza, se presenti al basale: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, M230L e la combinazione di L100I e K103N.

### *In coltura cellulare*

Sono stati selezionati dei ceppi resistenti a rilpivirina in coltura cellulare, a partire da HIV-1 wild type di origini e sottotipi differenti, nonché HIV-1 resistente a NNRTI. Le mutazioni associate a resistenza più comunemente osservate comprendevano L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C e M230I.

### *Pazienti in soppressione virologica*

Il numero di soggetti che hanno soddisfatto i criteri di fallimento virologico confermato (CVF) è stato minimo nei dati aggregati degli studi di Fase III ATLAS e FLAIR. Sono emersi 7 casi di CVF in terapia con rilpivirina più cabotegravir (7/591, 1,2%) e 7 casi di CVF in regime antiretrovirale corrente (7/591, 1,2%) fino alla Settimana 48. Dall'analisi aggregata è risultato che nel gruppo in terapia con rilpivirina più cabotegravir, 5 soggetti su 591 (0,8%) hanno sviluppato resistenza: 5/591 (0,8%) e 4/591 (0,7%) con mutazioni associate a resistenza a rilpivirina (K101E [n=1], E138A/E/K/T [n=1], E138A [n=1] o E138K [n=2]) e/o cabotegravir (G140R [n=1], Q148R [n=2] o N155H [n=1]), rispettivamente. I 4 fallimenti virologici confermati (CVF) su cabotegravir più rilpivirina in FLAIR avevano HIV-1 sottotipo A1 (n=3) o AG (n=1). Un caso di CVF nello studio FLAIR non aveva mai ricevuto un'iniezione. I 3 CVF con cabotegravir più rilpivirina nello studio ATLAS avevano HIV-1 sottotipo A, A1 o AG. In 2 di questi 3 CVF, le mutazioni associate a resistenza a rilpivirina osservate al fallimento sono state osservate anche al basale nel DNA dell'HIV-1 delle cellule mononucleate del sangue periferico (PBMC).

Nello studio ATLAS-2M 10 soggetti hanno soddisfatto i criteri di CVF fino alla Settimana 48: 8/522 (1,5%) nel braccio Q8W e 2/523 (0,4%) nel braccio Q4W. Nel gruppo Q8W, 5/522 (1,0%) hanno sviluppato resistenza: 4/522 (0,8%) e 5/522 (1,0%) con mutazioni associate rispettivamente a resistenza a rilpivirina (E138A [n=1], E138K [n=1], K101E [n=2] o Y188L [n=1]) e/o cabotegravir (Q148R [n=3] o N155H [n=4]). Nel gruppo Q4W, 2/523 (0,4%) hanno sviluppato resistenza: 1/523 (0,2%) e 2/523 (0,4%) con mutazioni associate rispettivamente a resistenza a rilpivirina (K101E [n=1], M230L [n=1]) e/o cabotegravir (E138K [n=1], Q148R [n=1] o N155H [n=1]). Al basale nel braccio di ogni 8 settimane (Q8W), 5 soggetti avevano mutazioni associate a resistenza a rilpivirina e 1 di quei soggetti presentava una mutazione associata a resistenza a cabotegravir. Nessuno dei soggetti nel braccio di ogni 4 settimane (Q4W) ha avuto qualsiasi mutazione associata a resistenza a rilpivirina o cabotegravir al basale. I 10 CVF con cabotegravir più rilpivirina in ATLAS-2M avevano HIV-1 sottotipo A (n=1), A1 (n=2), B (n=4), C (n=2) o Complesso (n=1).

## Resistenza crociata

### *Virus mutanti sito-specifici resistenti a NNRTI*

In una serie di 67 ceppi di laboratorio ricombinanti di HIV-1 con una mutazione in posizioni della trascrittasi inversa (RT) associata a resistenza a NNRTI, comprese le più comuni K103N e Y181C, rilpivirina ha mostrato un'attività antivirale nei confronti di 64 (96%) di questi ceppi. Le uniche mutazioni associate a resistenza caratterizzate da una perdita di sensibilità a rilpivirina sono state: K101P, Y181I e Y181V. La sola mutazione K103N non ha comportato una riduzione di sensibilità a rilpivirina, mentre la combinazione di K103N e L100I ha determinato una riduzione di sensibilità a rilpivirina di 7 volte.

### *Isolati clinici ricombinanti*

Il 62% di 4 786 isolati clinici HIV1 ricombinanti resistenti a efavirenz e/o nevirapina ha mantenuto la sensibilità a rilpivirina (fattore moltiplicativo  $\leq$  cut-off biologico).



### Pazienti in soppressione virologica

Dall'analisi degli studi di Fase III ATLAS e FLAIR condotta alla Settimana 48 è emerso che 5 casi di CVF su 7 hanno presentato al fallimento una resistenza fenotipica contro rilpivirina. In questi 5 pazienti è stata osservata una resistenza crociata fenotipica contro efavirenz (n=4), etravirina (n=3) e nevirapina (n=4).

### Effetti sull'elettrocardiogramma

In uno studio di crossover randomizzato e controllato con placebo e comparatore attivo (moxifloxacin 400 mg QD), condotto su 60 adulti sani, non sono stati osservati effetti sull'intervallo QTcF dovuti a rilpivirina orale alla dose raccomandata di 25 mg QD durante le 13 misurazioni effettuate nell'arco di 24 ore allo stato stazionario (steady-state). Le concentrazioni plasmatiche di rilpivirina dopo le iniezioni di REKAMBYS sono sovrapponibili a quelle ottenute con rilpivirina orale alla dose di 25 mg QD. REKAMBYS alla dose raccomandata di 600 mg una volta al mese o 900 mg ogni 2 mesi non è associato a effetti clinicamente rilevanti sul QTc.

Per dosi sovraterapeutiche di rilpivirina orale di 75 mg QD e 300 mg QD valutate in soggetti adulti sani, le differenze medie massime temporali (limite superiore di confidenza del 95%) nell'intervallo QTcF rispetto al placebo dopo correzione dei valori basali sono risultate rispettivamente pari a 10,7 ms (15,3) e 23,3 ms (28,4). La somministrazione di rilpivirina orale 75 mg QD e 300 mg QD allo steady state ha determinato rispettivamente una  $C_{max}$  media circa 4,4 volte e 11,6 volte superiore alla  $C_{max}$  media allo steady state osservata con la dose raccomandata di REKAMBYS di 600 mg una volta al mese. La somministrazione di rilpivirina orale 75 mg QD e 300 mg QD allo steady state ha determinato rispettivamente una  $C_{max}$  media circa 4,1 volte e 10,7 volte superiore alla  $C_{max}$  media allo stato stazionario osservata con la dose raccomandata di REKAMBYS di 900 mg una volta ogni 2 mesi.

### Efficacia e sicurezza clinica

#### Somministrazione mensile

L'efficacia di REKAMBYS più cabotegravir iniettabili è stata valutata in due studi di non inferiorità multicentrici di Fase III, randomizzati in aperto, con controllo attivo, a bracci paralleli: FLAIR (201584) e ATLAS (201585). L'analisi primaria è stata condotta dopo che tutti i soggetti avevano completato la visita della Settimana 48 o interrotto prematuramente lo studio.

#### Pazienti virologicamente soppressi (che hanno ricevuto un precedente regime a base di dolutegravir per 20 settimane)

Nello studio FLAIR, 629 soggetti con infezione da HIV-1 e naïve a terapie antiretrovirali (ART) sono stati sottoposti a un regime con l'inibitore del trasferimento del filamento di integrasi (INI) dolutegravir per 20 settimane (dolutegravir/abacavir/lamivudina oppure dolutegravir + altri 2 inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa se i soggetti erano HLA-B\*5701-positivi). I soggetti in soppressione virologica (HIV-1 RNA < 50 copie per mL, n=566) sono stati successivamente randomizzati (1:1) a ricevere un regime con rilpivirina più cabotegravir oppure a mantenere la terapia CAR. I soggetti randomizzati a ricevere rilpivirina più cabotegravir hanno iniziato il trattamento con una fase di induzione orale basata su una compressa di cabotegravir (30 mg) insieme a una compressa di rilpivirina (25 mg) una volta al giorno per almeno 4 settimane, cui ha fatto seguito un trattamento con un'iniezione mensile di cabotegravir (mese 1: 600 mg; dal mese 2 in poi: 400 mg) più un'iniezione mensile di rilpivirina (mese 1: 900 mg, dal mese 2 in poi: 600 mg), per un massimo di 96 settimane.

#### Pazienti virologicamente soppressi (stabili con precedente terapia antiretrovirale [ART] da almeno 6 mesi)

Nello studio ATLAS, 616 soggetti con infezione da HIV-1 già in ART, in soppressione virologica (da almeno 6 mesi; HIV-1 RNA < 50 copie per mL) sono stati randomizzati (1:1) a ricevere un regime con rilpivirina più cabotegravir oppure a mantenere la terapia CAR. I soggetti randomizzati a ricevere rilpivirina più cabotegravir hanno iniziato il trattamento con una fase di induzione orale basata su una

compressa di cabotegravir (30 mg) insieme a una compressa di rilpivirina (25 mg) una volta al giorno per almeno 4 settimane, cui ha fatto seguito un trattamento con un'iniezione mensile di cabotegravir (mese 1: 600 mg; dal mese 2 in poi: 400 mg) più un'iniezione mensile di rilpivirina (mese 1: 900 mg; dal mese 2 in poi: 600 mg), per altre 44 settimane. Prima della randomizzazione, nello studio ATLAS il 50%, il 17% e il 33% dei soggetti riceveva rispettivamente un NNRTI, un PI o un INI come classe del terzo agente terapeutico al basale; ciò era simile tra i bracci di trattamento.

### Studi aggregati di fase 3

All'analisi aggregata al basale, nel braccio rilpivirina più cabotegravir l'età mediana dei soggetti era di 38 anni; il 27% era di sesso femminile, il 27% non era di razza bianca, l'1% aveva  $\geq 65$  anni e il 7% aveva una conta CD4+ inferiore a 350 cellule per mm<sup>3</sup>; queste caratteristiche erano simili tra i bracci di trattamento.

L'endpoint primario in entrambi gli studi era la percentuale di soggetti con livelli plasmatici di HIV-1 RNA  $\geq 50$  copie/mL alla Settimana 48 (algoritmo snapshot per la popolazione ITT-E).

In un'analisi aggregata dei due studi di Fase III, l'associazione rilpivirina più cabotegravir è risultata non inferiore alla terapia CAR nella percentuale dei soggetti che presentavano livelli plasmatici di HIV-1 RNA  $\geq 50$  c/mL (rispettivamente 1,9% e 1,7%) alla Settimana 48. La differenza di trattamento tra rilpivirina più cabotegravir e CAR, dopo aggiustamento, (0,2; IC al 95%: -1,4; 1,7) ha soddisfatto il criterio di non inferiorità (margine superiore di IC al 95% al di sotto del 4%) [vedere Tabella 8].

L'endpoint primario e gli altri esiti della Settimana 48, compresi gli esiti definiti da fattori chiave basali, per FLAIR, ATLAS e i dati aggregati sono illustrati nella Tabella 8 e nella Tabella 9.

**Tabella 8** Esiti virologici del trattamento randomizzato negli studi FLAIR e ATLAS alla Settimana 48 (analisi snapshot)

	FLAIR		ATLAS		Dati aggregati	
	RPV + CAB N=283	CAR N=283	RPV + CAB N=308	CAR N=308	RPV + CAB N=591	CAR N=591
<b>HIV-1 RNA <math>\geq 50</math> copie/mL<sup>†</sup></b>	6 (2,1)	7 (2,5)	5 (1,6)	3 (1,0)	11 (1,9)	10 (1,7)
Differenza di trattamento, % (IC al 95%)*	-0,4 (-2,8; 2,1)		0,7 (-1,2; 2,5)		0,2 (-1,4; 1,7)	
<b>HIV-1 RNA &lt; 50 copie/mL</b>	265 (93,6)	264 (93,3)	285 (92,5)	294 (95,5)	550 (93,1)	558 (94,4)
Differenza di trattamento, % (IC al 95%)*	0,4 (-3,7; 4,5)		-3,0 (-6,7; 0,7)		-1,4 (-4,1; 1,4)	
<b>Assenza di dati virologici in finestra alla Settimana 48</b>	12 (4,2)	12 (4,2)	18 (5,8)	11 (3,6)	30 (5,1)	23 (3,9)
<b>Motivazioni</b>						
Interruzione dello studio/del farmaco dello studio per evento avverso o decesso	8 (2,8)	2 (0,7)	11 (3,6)	5 (1,6)	19 (3,2)	7 (1,2)
Interruzione dello studio/del farmaco dello studio per altre ragioni	4 (1,4)	10 (3,5)	7 (2,3)	6 (1,9)	11 (1,9)	16 (2,7)
Dati mancanti in finestra ma in studio	0	0	0	0	0	0

\* Aggiustata per i fattori di stratificazione al basale.

† Sono inclusi i soggetti che hanno interrotto il trattamento per mancanza di efficacia e non in soppressione virologica. N=numero di soggetti in ciascun gruppo di trattamento, IC=intervallo di confidenza, CAR=regime antiretrovirale in corso, RPV=rilpivirina, CAB=cabotegravir.

**Tabella 9 Percentuale di soggetti con livelli plasmatici di HIV-1 RNA  $\geq$  50 copie/mL alla Settimana 48 per i principali fattori basali (esiti snapshot)**

Fattori basali		Dati aggregati di FLAIR e ATLAS	
		RPV+CAB N=591 n/N (%)	CAR N=591 n/N (%)
<b>CD4+ al basale (cellule/mm<sup>3</sup>)</b>	< 350	0/42	2/54 (3,7)
	$\geq$ 350, < 500	5/120 (4,2)	0/117
	$\geq$ 500	6/429 (1,4)	8/420 (1,9)
<b>Sesso</b>	Maschile	6/429 (1,4)	9/423 (2,1)
	Femminile	5/162 (3,1)	1/168 (0,6)
<b>Razza</b>	Bianca	9/430 (2,1)	7/408 (1,7)
	Nera afro-americana	2/109 (1,8)	3/133 (2,3)
	Asiatica/Altro	0/52	0/48
<b>IMC</b>	< 30 kg/m <sup>2</sup>	6/491 (1,2)	8/488 (1,6)
	$\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup>	5/100 (5,0)	2/103 (1,9)
<b>Età (anni)</b>	< 50	9/492 (1,8)	8/466 (1,7)
	$\geq$ 50	2/99 (2,0)	2/125 (1,6)
<b>Terapia antvirale basale alla randomizzazione</b>	PI	1/51 (2,0)	0/54
	INI	6/385 (1,6)	9/382 (2,4)
	NNRTI	4/155 (2,6)	1/155 (0,6)

IMC=indice di massa corporea, PI=inibitore della proteasi, INI=inibitore dell'integrasi, NNRTI=inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa, RPV=rilpivirina, CAB=cabotegravir, CAR=regime antiretrovirale in corso.

Negli studi FLAIR e ATLAS le differenze di trattamento tra le varie caratteristiche al basale (conta CD4+, sesso, età, razza, IMC, classe del terzo agente terapeutico al basale) erano sovrapponibili.

#### Settimana 96 dello studio FLAIR

Nello studio FLAIR, i risultati a 96 settimane sono rimasti in linea con i risultati a 48 settimane. La percentuale di soggetti con livelli plasmatici di HIV-1 RNA  $\geq$  50 c/mL nel braccio rilpivirina più cabotegravir (n=283) e nel braccio CAR (n=283) è stata rispettivamente del 3,2% e del 3,2% (differenza aggiustata di trattamento tra REKAMBYS più cabotegravir e CAR [0,0; IC al 95%: -2,9; 2,9]). La percentuale di soggetti con livelli plasmatici di HIV-1 RNA < 50 c/mL nel braccio REKAMBYS più cabotegravir e nel braccio CAR era rispettivamente dell'87% e dell'89%, (differenza aggiustata di trattamento tra REKAMBYS più cabotegravir e CAR [-2,8; IC al 95%: -8,2; 2,5]).

#### Settimana 124 dello studio FLAIR - Iniezione diretta rispetto alla fase di induzione orale

Nello studio FLAIR, è stata eseguita una valutazione della sicurezza e della efficacia alla Settimana 124 per i pazienti idonei a passare alla Settimana 100 da abacavir/dolutegravir/lamivudina a rilpivirina più cabotegravir nella Fase di estensione. Ai soggetti è stata data l'opzione di effettuare il passaggio con o senza una fase di induzione orale, creando un gruppo per l'induzione orale e un gruppo per l'iniezione diretta.

Alla Settimana 124, la percentuale di soggetti con HIV-1 RNA  $\geq$  50 c/mL nel plasma è stata rispettivamente pari a 1/121 (0,8%) e 1/111 (0,9%) per i gruppi di induzione orale e di iniezione diretta. I tassi di soppressione virologica (HIV-1 RNA <50 c/mL) erano simili in entrambi i gruppi di induzione orale (113/121 [93,4%]) e di iniezione diretta (110/111 [99,1%]).

## Somministrazione bimestrale

### Pazienti virologicamente soppressi (stabili con precedente ART da almeno 6 mesi)

L'efficacia e la sicurezza di rilpivirina iniettabile somministrata ogni 2 mesi è stata valutata in uno studio multicentrico di Fase IIIb di non inferiorità, randomizzato in aperto, a bracci paralleli:

ATLAS-2M (207966). L'analisi primaria è stata condotta dopo che tutti i soggetti avevano completato la visita della Settimana 48 o interrotto anticipatamente lo studio.

Nello studio ATLAS-2M, 1.045 soggetti con infezione da HIV-1, già in ART e in soppressione virologica sono stati randomizzati (1:1) a ricevere un regime a base di iniezioni di rilpivirina e cabotegravir somministrate mensilmente oppure ogni 2 mesi. I soggetti inizialmente non in terapia con cabotegravir/rilpivirina hanno ricevuto un trattamento di induzione orale che prevedeva una compressa di rilpivirina (25 mg) più una compressa di cabotegravir (30 mg) al giorno per almeno 4 settimane. I soggetti randomizzati a ricevere mensilmente le iniezioni di rilpivirina (mese 1: 900 mg; dal mese 2 in poi: 600 mg) e le iniezioni di cabotegravir (mese 1: 600 mg, dal mese 2 in poi: 400 mg) sono stati sottoposti a questo trattamento per altre 44 settimane. I soggetti sono stati randomizzati a ricevere ogni 2 mesi le iniezioni di rilpivirina (un'iniezione da 900 mg ai Mesi 1, 2, 4 e in seguito ogni 2 mesi) e le iniezioni di cabotegravir (un'iniezione da 600 mg ai Mesi 1, 2, 4 e in seguito ogni 2 mesi) hanno ricevuto un trattamento per altre 44 settimane. Prima della randomizzazione, il 63%, il 13% e il 24% dei soggetti avevano ricevuto rilpivirina più cabotegravir rispettivamente per 0 settimane, per 1-24 settimane e per > 24 settimane.

Al basale l'età mediana dei soggetti era di 42 anni; il 27% era di sesso femminile, il 27% non era di razza bianca, il 4% aveva  $\geq 65$  anni e il 6% aveva una conta CD4+ inferiore a 350 cellule per mm<sup>3</sup>; queste caratteristiche erano simili tra i bracci di trattamento.

L'endpoint primario dello studio ATLAS-2M era la percentuale di soggetti con livelli plasmatici di HIV-1 RNA  $\geq 50$  c/mL alla Settimana 48 (algoritmo snapshot per la popolazione ITT-E).

Nello studio ATLAS-2M, la somministrazione bimestrale di rilpivirina più cabotegravir è risultata non inferiore alla somministrazione mensile di rilpivirina più cabotegravir riguardo alla percentuale di soggetti con livelli plasmatici di HIV-1 RNA  $\geq 50$  c/mL (rispettivamente 1,7% e 1,0%) alla Settimana 48. La differenza aggiustata di trattamento tra la somministrazione bimestrale e mensile di rilpivirina più cabotegravir (0,8; IC al 95%: -0,6; 2,2) ha soddisfatto il criterio di non inferiorità (limite superiore di IC al 95% al di sotto del 4%).

**Tabella 10** Esiti virologici del trattamento randomizzato dello studio ATLAS-2M a 48 settimane (analisi snapshot)

	<b>Somministrazione bimestrale (Q8W)</b>	<b>Somministrazione mensile (Q4W)</b>
	<b>N=522 (%)</b>	<b>N=523 (%)</b>
<b>HIV-1 RNA <math>\geq 50</math> copie/mL<sup>†</sup></b>	9 (1,7)	5 (1,0)
Differenza di trattamento, % (IC al 95%)*	0,8 (-0,6; 2,2)	
<b>HIV-1 RNA &lt; 50 copie/mL</b>	492 (94,3)	489 (93,5)
Differenza di trattamento, % (IC al 95%)*	0,8 (-2,1; 3,7)	
<b>Assenza di dati virologici nella finestra alla Settimana 48</b>	21 (4,0)	29 (5,5)
Motivazioni:		
interruzione dello studio per eventi avversi o decesso	9 (1,7)	13 (2,5)
interruzione dello studio per altre ragioni	12 (2,3)	16 (3,1)
in studio ma con dati mancanti nella finestra	0	0

\* Aggiustata per i fattori di stratificazione al basale.

† Sono inclusi i soggetti che hanno interrotto il trattamento per mancanza di efficacia e interrotto non in soppressione.  
N=numero di soggetti in ciascun gruppo di trattamento, IC=intervallo di confidenza, CAR=regime antiretrovirale in corso.

**Tabella 11 Percentuale di soggetti con livelli plasmatici di HIV-1 RNA  $\geq$  50 copie/mL nello studio ATLAS-2M alla Settimana 48 per i principali fattori basali (esiti snapshot)**

Fattori basali		Numero di casi con HIV-1 RNA $\geq$ 50 c/mL/Totale valutato (%)	
		Somministrazione bimestrale (Q8W)	Somministrazione mensile (Q4W)
<b>Conta cellulare CD4+ al basale (cellule/mm<sup>3</sup>)</b>	< 350	1/35 (2,9)	1/27 (3,7)
	Da 350 a < 500	1/96 (1,0)	0/89
	$\geq$ 500	7/391 (1,8)	4/407 (1,0)
<b>Sesso</b>	Maschile	4/385 (1,0)	5/380 (1,3)
	Femminile	5/137 (3,5)	0/143
<b>Razza</b>	Bianca	5/370 (1,4)	5/393 (1,3)
	Non bianca	4/152 (2,6)	0/130
	Nera/afro-americana	4/101 (4,0)	0/90
	Non nera/afro-americana	5/421 (1,2)	5/421 (1,2)
<b>IMC</b>	< 30 kg/m <sup>2</sup>	3/409 (0,7)	3/425 (0,7)
	$\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup>	6/113 (5,3)	2/98 (2,0)
<b>Età (anni)</b>	< 35	4/137 (2,9)	1/145 (0,7)
	Da 35 a < 50	3/242 (1,2)	2/239 (0,8)
	$\geq$ 50	2/143 (1,4)	2/139 (1,4)
<b>Precedente esposizione a CAB/RPV</b>	Assente	5/327 (1,5)	5/327 (1,5)
	1-24 settimane	3/69 (4,3)	0/68
	> 24 settimane	1/126 (0,8)	0/128

IMC=indice di massa corporea, CAB=cabotegravir, RPV=rilpivirina

Nello studio ATLAS-2M, le differenze di trattamento per l'endpoint primario tra le caratteristiche al basale (conta dei linfociti CD4+, sesso, razza, IMC, età e precedente esposizione a cabotegravir/rilpivirina) non sono risultate clinicamente significative.

I risultati di efficacia alla Settimana 96 sono coerenti con i risultati dell'endpoint primario alla Settimana 48. Il regime di iniezioni con rilpivirina più cabotegravir somministrate ogni 2 mesi è non-inferiore a rilpivirina e cabotegravir somministrati ogni mese. La percentuale di soggetti con livelli plasmatici di HIV-1 RNA  $\geq$  50 c/mL alla Settimana 96 nel gruppo di somministrazione di rilpivirina più cabotegravir ogni 2 mesi (n=522) e nel gruppo di somministrazione di rilpivirina più cabotegravir ogni mese (n=523) è stata del 2,1% e 1,1%, rispettivamente (differenza di trattamento aggiustata tra la somministrazione di rilpivirina più cabotegravir ogni 2 mesi e la somministrazione ogni mese [1,0; IC al 95%: -0,6; 2,5]). La percentuale di soggetti con livelli plasmatici di HIV-1 RNA < 50 c/mL alla Settimana 96 nel gruppo di somministrazione di rilpivirina più cabotegravir ogni 2 mesi e nel gruppo di somministrazione di rilpivirina più cabotegravir ogni mese è stata del 91% e 90,2%, rispettivamente (differenza di trattamento aggiustata tra la somministrazione di rilpivirina più cabotegravir ogni 2 mesi e la somministrazione ogni mese [0,8; IC al 95%: -2,8; 4,3]).

I risultati di efficacia alla Settimana 152 sono coerenti con i risultati dell'endpoint primario alla Settimana 48 e alla Settimana 96. Il regime di iniezioni con rilpivirina più cabotegravir somministrate ogni 2 mesi è non-inferiore a rilpivirina e cabotegravir somministrati ogni mese. In un'analisi ITT, la percentuale di soggetti con livelli plasmatici di HIV-1 RNA  $\geq$  50 c/mL alla Settimana 152 nel gruppo di somministrazione di rilpivirina più cabotegravir ogni 2 mesi (n=522) e nel gruppo di somministrazione di rilpivirina più cabotegravir ogni mese (n=523) è stata del 2,7% e 1,0%, rispettivamente (differenza di trattamento aggiustata tra la somministrazione di rilpivirina più cabotegravir ogni 2 mesi e la somministrazione ogni mese [1,7; IC al 95%: 0,1; 3,3]). In un'analisi ITT, la percentuale di soggetti con livelli plasmatici di HIV-1 RNA < 50 c/mL alla Settimana 152 nel gruppo di somministrazione di rilpivirina più cabotegravir ogni 2 mesi e nel gruppo di somministrazione di rilpivirina più cabotegravir ogni mese è stata dell'87% e 86%, rispettivamente

(differenza di trattamento aggiustata tra la somministrazione di rilpivirina più cabotegravir ogni 2 mesi e la somministrazione ogni mese [1,5; IC al 95%: -2,6; 5,6]).

### Analisi post-hoc

Le analisi multivariate degli studi combinati di fase 3 (ATLAS fino a 96 settimane, FLAIR fino a 124 settimane, ATLAS-2M fino a 152 settimane), hanno esaminato l'influenza di vari fattori sul rischio di CVF. L'analisi dei fattori basali (BFA) ha esaminato le caratteristiche virali e dei partecipanti al basale e il regime posologico; l'analisi multivariata (MVA) ha incluso i fattori basali e incorporato le concentrazioni plasmatiche di farmaco post-basali previste al momento del fallimento virologico confermato (CVF) utilizzando un modello di regressione con procedura di selezione delle variabili. Su un totale di 4 291 persone-anno, il tasso di incidenza di CVF non aggiustato è risultato pari a 0,54 per 100 persone-anno; sono stati segnalati 23 CVF (1,4% dei 1 651 partecipanti a questi studi).

La BFA ha dimostrato che la presenza di mutazioni di resistenza a rilpivirina (rapporto tra tassi di incidenza [IRR] =21,65,  $p < 0,0001$ ), il sottotipo A6/A1 di HIV-1 (IRR=12,87,  $p < 0,0001$ ) e l'indice di massa corporea (IRR=1,09 per incremento di 1 unità,  $p=0,04$ ; IRR=3,97 per  $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ,  $p=0,01$ ) erano associati a CVF. Altre variabili, inclusa la somministrazione Q4W o Q8W, il sesso femminile o la presenza di mutazioni di resistenza a CAB/INSTI (inibitore dell'attività di *strand transfer* dell'integrasi) non avevano alcuna associazione significativa con CVF. Una combinazione di almeno 2 dei seguenti fattori basali chiave era associata a un maggior rischio di CVF: mutazioni associate alla resistenza a rilpivirina, HIV-1 sottotipo A6/A1 o  $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$  (Tabella 12).

**Tabella 12 Esiti virologici considerando la presenza di fattori chiave al basale di mutazioni alla resistenza a rilpivirina, HIV-1 sottotipo A6/A1<sup>1</sup> e  $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$**

Fattori al basale (numero)	Successi virologici <sup>2</sup>	Fallimento virologico confermato (%) <sup>3</sup>
0	844/970 (87,0)	4/970 (0,4)
1	343/404 (84,9)	8/404 (2,0) <sup>4</sup>
$\geq 2$	44/57 (77,2)	11/57 (19,3) <sup>5</sup>
<b>TOTALE</b> (intervallo di confidenza 95%)	1.231/1.431 (86/0) (84,1%; 87,8%)	23/1 431 (1,6) <sup>6</sup> (1,0%; 2,4%)

<sup>1</sup> HIV-1 sottotipo A1 o A6 classificazione basata su Los Alamos National Library panel dal database della sequenza dell'HIV (giugno 2020).

<sup>2</sup> Sulla base dell'algoritmo dell'analisi snapshot della FDA di RNA <50 copie/mL alla Settimana 48 per ATLAS, alla Settimana 124 per FLAIR, alla Settimana 152 per ATLAS-2M.

<sup>3</sup> Definito come due misurazioni consecutive di RNA dell'HIV  $\geq 200$  copie/mL.

<sup>4</sup> Valore predittivo positivo (PPV) < 1%, valore predittivo negativo (NPV) 98,5%, sensibilità 34,8%, specificità 71,94%

<sup>5</sup> PPV 19,3%, NPV 99,1%, sensibilità 47,8%, specificità 96,7%.

<sup>6</sup> Dataset di analisi con tutte le covariate non mancanti per i fattori basali (su un totale di 1 651 individui).

Nei pazienti con almeno due di questi fattori di rischio, la percentuale di soggetti che presentavano una CVF è stata superiore a quella osservata nei pazienti con nessuno o un solo fattore di rischio, con CVF identificata in 6/24 pazienti [25,0%, IC al 95 (9,8%; 46,7%)] trattati con il regime posologico bimestrale e in 5/33 pazienti [15,2%, IC al 95% (5,1%; 31,9%)] trattati con il regime posologico mensile.

### Bridging orale con altre ART

In un'analisi retrospettiva di dati raggruppati di 3 studi clinici (FLAIR, ATLAS-2M e LATTE-2/studio 200056), sono stati inclusi 29 soggetti che hanno ricevuto un bridging orale per una durata mediana di 59 giorni (25° e 75° percentile 53-135) con una ART diversa da rilpivirina più cabotegravir (bridging orale alternativo) durante il trattamento con REKAMBYS più cabotegravir a lunga durata d'azione (LA) con iniezioni intramuscolari (IM). L'età mediana dei soggetti era di 32 anni, il 14% era di sesso femminile, il 31% era di etnia non bianca, il 97% ha ricevuto un regime a base di inibitori dell'integrasi (INI) per il bridging orale alternativo, il 41% ha ricevuto un NNRTI come parte del regime di bridging orale alternativo (inclusa rilpivirina in 11/12 casi) e il 62% ha ricevuto un NRTI. Tre soggetti si sono ritirati durante il bridging orale o poco dopo per motivi non correlati alla

sicurezza. La maggioranza ( $\geq 96\%$ ) dei soggetti ha mantenuto la soppressione virologica (HIV-1 RNA plasmatico  $< 50$  c/mL). Durante il bridging orale alternativo e nel periodo successivo (fino a 2 iniezioni di REKAMBYS più cabotegravir dopo il bridging orale), non sono stati osservati casi di CVF (HIV-1 RNA plasmatico confermato  $\geq 200$  c/mL).

### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con REKAMBYS iniettabile in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dell'infezione da HIV-1.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le proprietà farmacocinetiche di REKAMBYS sono state valutate in adulti sani e adulti con infezione da HIV-1.

**Tabella 13 Parametri farmacocinetici di popolazione dopo rilpivirina orale QD e dopo inizio e prosecuzione della terapia con iniezioni intramuscolari di REKAMBYS ogni mese oppure ogni 2 mesi**

Fase di somministrazione	Regime posologico	Media geometrica (5° percentile; 95° percentile)		
		AUC <sub>(0-tau)</sub> <sup>b</sup> (ng•h/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	C <sub>tau</sub> <sup>b</sup> (ng/mL)
Induzione orale <sup>c</sup>	25 mg QD	2.083 (1.125; 3.748)	116 (48,6; 244)	79,4 (31,8; 177)
Iniezione iniziale <sup>a,d</sup>	900 mg i.m. dose iniziale	44.842 (21.712; 87.575)	144 (93,9; 221)	41,9 (21,7; 78,9)
Iniezione mensile <sup>a,e</sup>	600 mg i.m. ogni mese	68.324 (39.042; 118.111)	121 (68,1; 210)	85,8 (49,6; 147)
Iniezione bimestrale <sup>a,e</sup>	900 mg i.m. ogni 2 mesi	132.450 (76.638; 211.783)	138 (80,6; 228)	68,9 (38,0; 119)

<sup>a</sup> In base alle stime individuali post hoc derivate dal modello di farmacocinetica di popolazione per rilpivirina i.m. (dati aggregati FLAIR, ATLAS e ATLAS-2M).

<sup>b</sup> tau è l'intervallo di somministrazione: 24 ore per via orale; 1 o 2 mesi per le iniezioni i.m. somministrate ogni mese oppure ogni 2 mesi.

<sup>c</sup> Per rilpivirina orale, C<sub>tau</sub> rappresenta i dati osservati aggregati degli studi FLAIR, ATLAS e ATLAS-2M, AUC<sub>(0-tau)</sub> e C<sub>max</sub> rappresentano i dati farmacocinetici relativi agli studi di Fase III con rilpivirina orale

<sup>d</sup> Quando somministrata con induzione orale, il valore C<sub>max</sub> dell'iniezione iniziale si riferisce principalmente alla somministrazione orale, in quanto l'iniezione iniziale è stata effettuata lo stesso giorno in cui veniva assunta l'ultima dose orale. Quando somministrata senza induzione orale (iniezione diretta, n=110), la media geometrica osservata di rilpivirina (5°, 95° percentile), il valore di C<sub>max</sub> (1 settimana dopo l'iniezione iniziale) è stata di 68,0 ng/mL (27,5, 220) e quello di C<sub>tau</sub> era di 48,9 ng/mL (17,7, 138)

<sup>e</sup> Dati alla Settimana 48.

### Assorbimento

Rilpivirina iniettabile a rilascio prolungato presenta una cinetica limitata dalla velocità di assorbimento (la cosiddetta farmacocinetica flip-flop) dovuta al lento assorbimento da parte del muscolo gluteo nella circolazione sistemica, con conseguenti livelli plasmatici prolungati di rilpivirina.

Dopo una singola dose intramuscolare, le concentrazioni plasmatiche di rilpivirina sono rilevabili il primo giorno e aumentano gradualmente fino a raggiungere valori plasmatici massimi dopo un periodo mediano di 3-4 giorni. Rilpivirina è stata rilevata nel plasma fino a 52 settimane o più dopo la somministrazione di una singola dose di REKAMBYS. Dopo 1 anno di iniezioni somministrate ogni mese oppure ogni 2 mesi, si raggiunge circa l'80% dell'esposizione farmacocinetica a rilpivirina allo steady-state.

L'esposizione plasmatica a rilpivirina aumenta in modo proporzionale o poco meno che proporzionale rispetto alla dose in seguito a iniezioni i.m. singole e ripetute di dosi comprese tra 300 mg e 1 200 mg.

## Distribuzione

Rilpivirina si lega per circa il 99,7% alle proteine plasmatiche *in vitro*, principalmente all'albumina. In base all'analisi farmacocinetica di popolazione, il volume apparente tipico del compartimento centrale (Vc/F) per rilpivirina dopo somministrazione i.m. è stato stimato nell'ordine di 132 L, a testimoniare una distribuzione moderata verso i tessuti periferici.

Rilpivirina è presente nel liquido cerebrospinale (CSF). Nei soggetti con infezione da HIV-1 trattati con rilpivirina iniettabile più cabotegravir iniettabile, il rapporto di concentrazione mediano CSF/plasma di rilpivirina (n=16) era compreso tra 1,07% e 1,32% (range: da non quantificabile a 1,69%). In linea con le concentrazioni terapeutiche di rilpivirina nel CSF, il livello di HIV-1 RNA nel CSF (n=16) era < 50 c/mL nel 100% dei soggetti e < 2 c/mL in 15 soggetti su 16 (94%). Nel medesimo punto temporale, il livello di HIV-1 RNA nel plasma (n=18) era < 50 c/mL nel 100% dei soggetti e < 2 c/mL in 12/18 (66,7%) dei soggetti.

## Biotrasformazione

Gli esperimenti *in vitro* indicano che rilpivirina subisce primariamente un metabolismo ossidativo mediato dal sistema del citocromo P450 (CYP)3A.

## Eliminazione

L'emivita apparente media di rilpivirina dopo somministrazione di REKAMBYS è limitata dalla velocità di assorbimento ed è stata stimata essere di 13-28 settimane.

La clearance plasmatica apparente (CL/F) di rilpivirina è stata stimata nell'ordine di 5,08 L/h.

Dopo la somministrazione di una singola dose orale di <sup>14</sup>C-rilpivirina, la radioattività rintracciabile nelle feci e nelle urine è stata in media rispettivamente dell'85% e del 6,1%. Nelle feci, la quota di rilpivirina immodificata corrisponde in media al 25% della dose somministrata. Solo tracce di rilpivirina immodificata (< 1% della dose) sono state rilevate nelle urine.

## Popolazioni speciali di pazienti

### *Sesso*

Non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti nell'esposizione a rilpivirina dopo somministrazione per via intramuscolare (i.m.) tra uomini e donne.

### *Etnia*

Non sono stati osservati effetti clinicamente rilevanti dovuti all'etnia sull'esposizione a rilpivirina dopo somministrazione per via intramuscolare.

### *IMC*

Non sono stati osservati effetti clinicamente rilevanti ascrivibili all'IMC sull'esposizione a rilpivirina dopo somministrazione per via intramuscolare.

### *Anziani*

Non sono stati osservati effetti clinicamente rilevanti dovuti all'età sull'esposizione a rilpivirina dopo somministrazione per via intramuscolare. I dati farmacocinetici su rilpivirina nei soggetti di età > 65 anni sono limitati.

### *Compromissione renale*

La farmacocinetica di rilpivirina non è stata oggetto di studio nei pazienti con insufficienza renale. L'eliminazione renale di rilpivirina è trascurabile. Non sono necessari aggiustamenti della dose nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata. Nei pazienti con compromissione renale severa o nefropatia allo stadio terminale, REKAMBYS deve essere usato con cautela, poiché le



concentrazioni plasmatiche possono aumentare in seguito ad alterazioni dell'assorbimento, della distribuzione e/o del metabolismo del farmaco dovute a disfunzione renale. Nei pazienti con compromissione renale severa o nefropatia allo stadio terminale, l'associazione di REKAMBYS con un forte inibitore di CYP3A deve essere impiegata solo se il beneficio supera il rischio. Poiché rilpivirina ha un forte legame con le proteine plasmatiche, è improbabile che venga eliminata in modo significativo mediante emodialisi o dialisi peritoneale (vedere paragrafo 4.2).

#### *Compromissione epatica*

Rilpivirina è metabolizzata ed eliminata principalmente a livello epatico. In uno studio di confronto tra 8 pazienti con compromissione epatica lieve (classe Child-Pugh A) e 8 controlli corrispondenti, e tra 8 pazienti con compromissione epatica moderata (classe Child-Pugh B) e 8 controlli corrispondenti, l'esposizione a dosi multiple di rilpivirina orale è stata del 47% maggiore nei pazienti con compromissione epatica lieve e del 5% maggiore nei pazienti con compromissione epatica moderata. Non si può escludere tuttavia che l'esposizione a rilpivirina non legata e farmacologicamente attiva aumenti in modo significativo nella compromissione epatica moderata. Non sono indicati aggiustamenti della dose, ma si consiglia cautela in caso di pazienti con compromissione epatica moderata. REKAMBYS non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica severa (classe Child-Pugh C). Pertanto, REKAMBYS non è raccomandato nei pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafo 4.2).

#### *Pazienti con co-infezione da HBV/HCV*

L'analisi farmacocinetica di popolazione ha indicato che la co-infezione da virus dell'epatite B e/o C non ha avuto effetti clinicamente rilevanti sull'esposizione a rilpivirina dopo assunzione orale.

#### *Pazienti pediatrici*

La farmacocinetica di rilpivirina nei bambini e negli adolescenti di età < 18 anni non è stata stabilita con REKAMBYS.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Tutti gli studi sono stati effettuati con rilpivirina per uso orale, ad eccezione degli studi sulla tolleranza locale alle iniezioni di REKAMBYS.

#### Tossicità a dosi ripetute

Nei roditori è stata osservata tossicità epatica associata a induzione degli enzimi epatici. Nei cani sono stati osservati effetti simili a quelli della colestasi.

#### Studi di tossicità della riproduzione

Gli studi sugli animali non hanno mostrato evidenze rilevanti di tossicità embrionale o fetale né effetti sulla funzione riproduttiva. Non sono stati riscontrati effetti teratogeni con rilpivirina orale nei ratti e nei conigli. Le esposizioni embrio-fetali ai livelli senza effetti avversi osservabili (NOAEL) nei ratti e nei conigli sono state rispettivamente  $\geq 12$  volte e  $\geq 57$  volte superiori all'esposizione nell'uomo alla massima dose giornaliera raccomandata di 25 mg QD nei pazienti con infezione da HIV-1 o alla dose di rilpivirina 600 mg o 900 mg sospensione iniettabile ad azione prolungata somministrata tramite iniezione intramuscolare.

#### Cancerogenesi e mutagenesi

Il potenziale cancerogeno di rilpivirina orale è stato valutato mediante somministrazione con sondino orale a topi e ratti fino a 104 settimane. Alle dosi più basse testate negli studi di cancerogenesi, le esposizioni sistemiche a rilpivirina (in base all'AUC) sono state  $\geq 17$  volte (nei topi) e  $\geq 2$  volte (nei ratti) superiori all'esposizione nell'uomo alla massima dose giornaliera raccomandata di 25 mg QD in pazienti con infezione da HIV-1 o alla dose di rilpivirina 600 mg o 900 mg sospensione iniettabile ad azione prolungata somministrata tramite iniezione intramuscolare. Nei ratti non sono state osservate neoplasie farmaco-correlate. Rilpivirina ha causato lo sviluppo di neoplasie epatocellulari sia nei

maschi che nelle femmine di topo. Tali riscontri epatocellulari osservati nei topi potrebbero essere specifici per i roditori.

Rilpivirina è risultata negativa in assenza e in presenza di un sistema di attivazione metabolica del test di mutazione inversa di Ames *in vitro* e nel test di clastogenicità sul linfoma murino *in vitro*. Rilpivirina non ha indotto danni cromosomici nel test *in vivo* dei micronuclei nel topo.

#### Tolleranza locale per REKAMBYS

Dopo somministrazione intramuscolare ripetuta nel lungo termine di REKAMBYS in cani e cavie, è stato osservato un eritema leggero e di breve durata (vale a dire, 1-4 giorni nelle cavie) e sono stati osservati depositi bianchi nelle sedi delle iniezioni alla necropsia, accompagnati da gonfiore e scolorimento dei linfonodi drenanti. L'analisi microscopica ha mostrato infiltrazione macrofagica e depositi eosinofili nelle sedi di iniezione. È stata notata anche una risposta all'infiltrazione macrofagica nei linfonodi drenanti/regionali. Questi risultati sono stati considerati una reazione al materiale depositato piuttosto che una manifestazione di irritazione locale.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

polossamero 338  
acido citrico monoidrato  
glucosio monoidrato  
sodio diidrogeno fosfato monoidrato  
sodio idrossido (per aggiustamento del pH e mantenimento dell'isotonicità)  
acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali o diluenti.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

La stabilità chimica e fisica durante l'utilizzo è stata dimostrata per 6 ore a 25 °C.

Una volta aspirata la sospensione nella siringa, l'iniezione deve essere effettuata il prima possibile, anche se il medicinale può rimanere nella siringa fino a 2 ore. Se si supera il periodo di 2 ore, farmaco, siringa e ago devono essere eliminati.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).  
Non congelare.

Prima della somministrazione, il flaconcino deve essere portato a temperatura ambiente (non superare i 25 °C). Il flaconcino può rimanere nell'astuccio a temperatura ambiente per un massimo di 6 ore. Se non viene utilizzato dopo 6 ore, deve essere eliminato (fare riferimento al paragrafo 6.3).

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flaconcino in vetro Tipo I.

### Confezione da 600 mg

Ogni confezione contiene un flaconcino da 4 mL di vetro trasparente, dotato di tappo in elastomero butilico e sigillo in alluminio con capsula a strappo in plastica, 1 siringa graduata (0,2 mL), 1 adattatore per flaconcino e 1 ago per iniezione (23 G, 1 ½ pollici).

### Confezione da 900 mg

Ogni confezione contiene un flaconcino da 4 mL di vetro trasparente, dotato di tappo in elastomero butilico e sigillo in alluminio con capsula a strappo in plastica, 1 siringa graduata (0,2 mL), 1 adattatore per flaconcino e 1 ago per iniezione (23 G, 1 ½ pollici).

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Le istruzioni complete per l'uso e la manipolazione di REKAMBYS sono contenute nel foglio illustrativo (vedere Istruzioni per l'uso).

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgio

## **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

600 mg: EU/1/20/1482/001  
900 mg: EU/1/20/1482/002

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 17 dicembre 2020

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu/>.

## ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgio

## B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

## D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Obbligo di condurre attività post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
<p>Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio condurrà uno studio prospettico di coorte (studio COMBINE-2) per raccogliere i dati dai pazienti al fine di valutare l'efficacia clinica, l'aderenza, la durata e le interruzioni del trattamento dopo aver avviato il regime con cabotegravir e rilpivirina a lunga durata d'azione. Lo studio monitorerà anche la resistenza e la risposta a successivi regimi antiretrovirali tra i pazienti passati dal regime a base di cabotegravir e rilpivirina a lunga durata d'azione a un altro regime. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenterà i risultati intermedi dello studio una volta all'anno e i risultati finali dello studio entro settembre 2026.</p>	<p>Settembre 2026</p>
<p>Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio condurrà uno studio di cinque anni sull'utilizzo del farmaco (DUS) nel mondo reale. Questo studio osservazionale di coorte avrà lo scopo di comprendere meglio la popolazione di pazienti sottoposti a regimi di iniezioni di cabotegravir a lunga durata d'azione e/o di iniezioni di rilpivirina a lunga durata d'azione nella pratica clinica di routine. Lo studio valuterà schemi di utilizzo, aderenza ed efficacia clinica successiva all'immissione in commercio di questi regimi e monitorerà la resistenza tra fallimenti virologici i cui dati sui test di resistenza sono disponibili. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenterà i risultati intermedi dello studio una volta all'anno e i risultati finali del DUS entro settembre 2026.</p>	<p>Settembre 2026</p>