

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

REKAMBYS® 600 mg Depot-Injektionssuspension  
REKAMBYS® 900 mg Depot-Injektionssuspension

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

2 ml Durchstechflasche

Jede Durchstechflasche enthält 600 mg Rilpivirin

3 ml Durchstechflasche

Jede Durchstechflasche enthält 900 mg Rilpivirin

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Depot-Injektionssuspension  
Weiße bis gebrochen weiße Suspension.

**4. KLINISCHE ANGABEN**

**4.1 Anwendungsgebiete**

REKAMBYS wird, in Kombination mit einer Cabotegravir-Injektion, für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen angewendet, die unter ihrem stabilen aktuellen antiretroviralen Therapieschema virussupprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml). Die Patienten dürfen keine derzeitigen oder früheren Hinweise auf Virusresistenzen gegen nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) oder Integrase-Inhibitoren (INI) aufweisen und es darf bei diesen Inhibitoren zu keinem virologischen Versagen gekommen sein (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Die Therapie sollte von einem Arzt verschrieben werden, der in der Behandlung von HIV-Infektionen erfahren ist. Jede Injektion muss von medizinischem Fachpersonal angewendet werden.

**Vor dem Beginn der Behandlung mit REKAMBYS sollte das medizinische Fachpersonal sorgfältig Patienten auswählen, die mit dem erforderlichen Injektionsschema einverstanden sind, und die Patienten über die Bedeutung der Einhaltung der geplanten Termine zur Anwendung des Arzneimittels aufklären, um die Virussuppression aufrechtzuerhalten und das Risiko eines viralen Rebounds und einer möglichen Resistenzentwicklung im Zusammenhang mit verpassten Dosen zu verringern.**

**Nach Absetzen von REKAMBYS in Kombination mit einer Cabotegravir-Injektion ist es unerlässlich, ein alternatives, voll-**

**ständig suppressives antiretrovirales Regime innerhalb eines Monats nach der letzten Injektion von REKAMBYS bei einem monatlichen Dosierungsschema und innerhalb von zwei Monaten nach der letzten Injektion von REKAMBYS bei einem zweimonatlichen Dosierungsschema einzuführen (siehe Abschnitt 4.4).**

Für die empfohlene Dosierung der Cabotegravir-Injektion soll die entsprechende Fachinformation hinzugezogen werden.

Dosierung

REKAMBYS kann mit oder ohne eine orale Einleitungsphase initiiert werden (direkt mit Injektion).

Das medizinische Fachpersonal und der Patient können entscheiden, Rilpivirin-Tabletten als orale Einleitung vor Beginn der REKAMBYS-Injektionen zu verwenden, um die Verträglichkeit zu beurteilen (siehe Tabelle 1) oder direkt mit der REKAMBYS-Therapie zu beginnen (siehe Tabellen 2 und 3 für monatliche bzw. zweimonatliche Dosierungsempfehlungen).

Orale Einleitungsphase (Lead-in)

Bei Start mit einer oralen Einleitungsphase vor dem Beginn mit REKAMBYS sollen etwa 1 Monat lang (mindestens 28 Tage) Rilpivirin-Tabletten zusammen mit Cabotegravir-Tabletten eingenommen werden, um die Verträglichkeit von Rilpivirin und Cabotegravir zu beurteilen. Eine Tablette Rilpivirin 25 mg sollte gleichzeitig mit einer Tablette Cabotegravir 30 mg einmal täglich mit einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Tabelle 1).

Siehe Tabelle 1

Monatliche Injektionen

Initiierungsphase (900 mg entsprechend 3 ml)

Am letzten Tag der laufenden antiretroviralen Therapie oder der oralen Einleitungsphase beträgt die empfohlene Initialdosis für die Injektion von Rilpivirin bei Erwachsenen eine einzige intramuskuläre Injektion von 900 mg.

Erhaltungsphase (600 mg entsprechend 2 ml)

Nach der Initiierungsphase beträgt die empfohlene Injektionsdosis von Rilpivirin in der Erhaltungsphase bei Erwachsenen eine einmalige monatliche intramuskuläre Injektion von 600 mg. Patienten können die Injektion jeweils bis zu 7 Tage vor oder nach dem Zieldatum der geplanten monatlichen Injektion erhalten.

Siehe Tabelle 2

Zweimonatliche Injektionen

Initiierungsphase – 1 Monat Abstand (900 mg entsprechend 3 ml)

Am letzten Tag der laufenden antiretroviralen Therapie oder der oralen Einleitungsphase beträgt die empfohlene Initialdosis der Injektion von Rilpivirin bei Erwachsenen eine einzige intramuskuläre Injektion von 900 mg.

Einen Monat später sollte eine zweite intramuskuläre Injektion von 900 mg angewendet werden. Patienten können die zweite Injektion von 900 mg jeweils bis zu 7 Tage vor oder nach dem Zieldatum der geplanten Injektion erhalten.

Erhaltungsphase – Intervall von 2 Monaten (900 mg entsprechend 3 ml)

Nach der Initiierungsphase beträgt die empfohlene Injektionsdosis von Rilpivirin in der Erhaltungsphase bei Erwachsenen eine einmalige intramuskuläre Injektion von 900 mg, die alle 2 Monate angewendet wird. Patienten können die Injektionen jeweils bis zu 7 Tage vor oder nach dem Zieldatum der geplanten zweimonatlichen Injektion erhalten.

Siehe Tabelle 3 auf Seite 2

Dosierungsempfehlungen beim Wechsel von monatlichen Injektionen zu zweimonatlichen Injektionen

Patienten, die von einem monatlichen Injektionsschema zu einem zweimonatlichen Injektionsschema in der Erhaltungsphase wechseln, sollten einen Monat nach der letzten 600 mg REKAMBYS-Injektion eine einmalige intramuskuläre Injektion von

**Tabelle 1 Orales Dosierungsschema der Einleitungsphase bei Erwachsenen**

	Orale Einleitungsphase
<b>Arzneimittel</b>	<b>Für einen Monat (mindestens 28 Tage), gefolgt von der Initiierungsinjektion<sup>a</sup></b>
Rilpivirin	25 mg einmal täglich mit einer Mahlzeit
Cabotegravir	30 mg einmal täglich

<sup>a</sup> Siehe Tabelle 2 für ein monatliches Dosierungsschema für die Injektion und Tabelle 3 für ein zweimonatliches Dosierungsschema für die Injektion.

**Tabelle 2 Empfohlenes monatliches Dosierungsschema für die intramuskuläre Injektion bei erwachsenen Patienten**

	Initiierungsinjektion	Erhaltungsinjektionen
<b>Arzneimittel</b>	<b>Beginnen Sie mit der Injektion am letzten Tag entweder der laufenden ART oder der oralen Einleitungsphase (sofern angewendet)</b>	<b>Einen Monat nach der Initiierungsinjektion und danach monatlich</b>
Rilpivirin	900 mg	600 mg
Cabotegravir	600 mg	400 mg

900 mg REKAMBYS und danach alle 2 Monate 900 mg erhalten.

#### Dosierungsempfehlungen beim Wechsel von zweimonatlichen Injektionen zu monatlichen Injektionen

Patienten, die von einem zweimonatlichen Injektionsschema auf ein monatliches Injektionsschema in der Erhaltungsphase wechseln, sollten zwei Monate nach der letzten 900 mg REKAMBYS-Injektion eine einzige intramuskuläre Injektion von 600 mg REKAMBYS und danach monatlich 600 mg erhalten.

#### **Versäumte Dosen**

Patienten, die einen Injektionstermin versäumen, sollten klinisch neu beurteilt werden, um sicherzustellen, dass die Wiederaufnahme der Therapie angebracht ist. Siehe Tabelle 4 und 5 für Dosierungsempfehlungen nach einer versäumten Injektion.

#### Monatliche Injektionen versäumt (orale Einnahme als Ersatz für bis zu 2 aufeinander folgende monatliche Injektionen)

Wenn ein Patient beabsichtigt, eine geplante Injektion um mehr als 7 Tage zu verschieben, kann eine tägliche orale Therapie (eine Rilpivirin-Tablette [25 mg] und eine Cabotegravir-Tablette [30 mg]) bis zu 2 aufeinander folgende monatliche Injektionstermine ersetzen. Zur oralen Überbrückung mit anderen vollständig suppressiven antiretroviralen Therapien (ART) (hauptsächlich INI-basiert) liegen begrenzte Daten vor, siehe Abschnitt 5.1.

Die erste Dosis der oralen Therapie sollte 1 Monat ( $\pm$  7 Tage) nach den letzten Injektionsdosen von REKAMBYS und Cabotegravir eingenommen werden. Die Wiederaufnahme der Injektion sollte am Tag der Einnahme der letzten Tablette erfolgen, wie in Tabelle 4 empfohlen.

Falls mehr als zwei Monate überbrückt werden müssen, d. h., wenn mehr als zwei der monatlichen Injektionen versäumt werden, sollte einen Monat nach der letzten Injektion von REKAMBYS ( $\pm$  7 Tage) ein alternatives orales Therapieschema eingeleitet werden.

Siehe Tabelle 4

#### Zweimonatliche Injektionen versäumt (orale Einnahme als Ersatz für eine der zweimonatlichen Injektionen)

Wenn ein Patient beabsichtigt, einen geplanten Injektionstermin um mehr als 7 Tage zu verschieben, kann eine tägliche orale Therapie (eine Rilpivirin-Tablette [25 mg] und eine Cabotegravir-Tablette [30 mg]) einen der zweimonatlichen Injektionstermine ersetzen. Zur oralen Überbrückung mit anderen vollständig suppressiven antiretroviralen Therapien (ART) (hauptsächlich INI-basiert) liegen begrenzte Daten vor, siehe Abschnitt 5.1.

Die erste Dosis der oralen Therapie sollte ungefähr zwei Monate ( $\pm$  7 Tage) nach den letzten Injektionsdosen von REKAMBYS und Cabotegravir eingenommen werden. Die Wiederaufnahme der Injektion sollte am Tag der Einnahme der letzten Tablette erfolgen, wie in Tabelle 5 empfohlen.

Falls mehr als zwei Monate überbrückt werden müssen, d. h., wenn mehr als eine der zweimonatlichen Injektionen versäumt wer-

den, sollte zwei Monate nach der letzten Injektion von REKAMBYS ( $\pm$  7 Tage) ein alternatives orales Therapieschema eingeleitet werden.

Siehe Tabelle 5

#### Besondere Patientengruppen

##### **Ältere Patienten**

Es liegen nur begrenzte Informationen über die Anwendung von REKAMBYS bei Patienten im Alter von  $>$  65 Jahren vor. Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung von REKAMBYS erforderlich (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

##### **Nierenfunktionsstörung**

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz sollte die Kombination von REKAMBYS mit einem starken CYP3A-In-

hibitor nur angewendet werden, wenn der Nutzen die Risiken überwiegt. Patienten mit einer geschätzten Kreatinin-Clearance von  $<$  50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> wurden nicht in die Phase-III-Studien aufgenommen. Zu Dialysepatienten liegen keine Daten vor, Abweichungen bezüglich Pharmakokinetik sind bei dieser Patientengruppe jedoch nicht zu erwarten (siehe Abschnitt 5.2).

##### **Leberfunktionsstörung**

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score A oder B) ist keine Dosisanpassung erforderlich, doch ist bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung Vorsicht geboten. Zu Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score C) liegen keine Daten vor. Deshalb wird REKAMBYS für diese Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

**Tabelle 3** Empfohlenes zweimonatliches Dosierungsschema für die intramuskuläre Injektion bei erwachsenen Patienten

	Initiierungsinjektionen	Erhaltungsinjektionen
<b>Arzneimittel</b>	<b>Beginnen Sie mit der Injektion am letzten Tag entweder der laufenden ART oder der oralen Einleitungsphase (sofern angewendet). Einen Monat später sollte eine zweite Initiierungsinjektion angewendet werden.</b>	<b>Zwei Monate nach der letzten Initiierungsinjektion und danach zweimonatlich</b>
Rilpivirin	900 mg	900 mg
Cabotegravir	600 mg	600 mg

**Tabelle 4:** Dosierungsempfehlungen für REKAMBYS nach versäumten Injektionen oder oraler Therapie für Patienten mit monatlichem Injektionsschema

Vergangene Zeit seit der letzten Injektion	Empfehlung
<b><math>\leq</math> 2 Monate:</b>	Fahren Sie so bald wie möglich mit der Anwendung des monatlichen Injektionsschemas von 600 mg fort.
<b><math>&gt;</math> 2 Monate:</b>	Leiten Sie bei diesem Patienten die Therapie erneut mit der 900 mg-Dosis ein und fahren Sie dann mit dem monatlichen Injektionsschema von 600 mg fort.

**Tabelle 5:** Dosierungsempfehlungen für REKAMBYS nach versäumten Injektionen oder oraler Therapie für Patienten mit zweimonatlichem Injektionsschema

Versäumter Injektionstermin	Vergangene Zeit seit der letzten Injektion	Empfehlung (alle Injektionen mit 3 ml)
<b>Injektion 2</b>	<b><math>\leq</math> 2 Monate</b>	Setzen Sie so bald wie möglich die Injektionsdosis von 900 mg fort und fahren Sie dann mit dem zweimonatlichen Injektionsschema fort.
	<b><math>&gt;</math> 2 Monate</b>	Leiten Sie bei diesem Patienten die Therapie erneut mit der 900 mg-Dosis ein, gefolgt von einer zweiten 900 mg-Dosis einen Monat später. Befolgen Sie dann das zweimonatliche Injektionsschema.
<b>Injektion 3 oder später</b>	<b><math>\leq</math> 3 Monate</b>	Setzen Sie so bald wie möglich die Injektionsdosis von 900 mg fort und fahren Sie dann mit dem zweimonatlichen Injektionsschema fort.
	<b><math>&gt;</math> 3 Monate</b>	Leiten Sie bei diesem Patienten die Therapie erneut mit der 900 mg-Dosis ein, gefolgt von einer zweiten 900 mg-Dosis einen Monat später. Befolgen Sie dann das zweimonatliche Injektionsschema.

### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von REKAMBYS bei Kindern und Jugendlichen im Alter < 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

### Art der Anwendung

Zur intramuskulären Anwendung.

Es muss mit Vorsicht vorgegangen werden, um eine unbeabsichtigte Injektion von REKAMBYS in ein Blutgefäß zu vermeiden. Die Suspension sollte langsam injiziert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Vor der Anwendung sollte die REKAMBYS Durchstechflasche auf Raumtemperatur gebracht werden.

REKAMBYS darf nur von medizinischem Fachpersonal angewendet werden. Hinweise zur Anwendung siehe „Hinweise zur Handhabung“ in der Gebrauchsinformation.

REKAMBYS muss immer zusammen mit einer Cabotegravir-Injektion angewendet werden. Die REKAMBYS- und Cabotegravir-Injektionen müssen dabei während desselben Termins an getrennten Injektionsstellen in der Glutealregion angewendet werden. Die Reihenfolge der Injektionen ist dabei unerheblich.

Bei der Anwendung von REKAMBYS sollte das medizinische Fachpersonal den Body-Mass-Index (BMI) des Patienten berücksichtigen, um sicherzustellen, dass die Nadellänge ausreicht, um den Gluteus-Muskel zu erreichen. Die Packung enthält 1 Injektionsnadel (siehe Abschnitt 6.5.).

Die Durchstechflasche sollte fest gehalten und 10 Sekunden lang kräftig geschüttelt werden. Die Durchstechflasche sollte umgedreht und die Resuspension geprüft werden. Die Suspension muss homogen aussehen. Wenn sie nicht homogen aussieht, muss die Durchstechflasche erneut geschüttelt werden. Es ist normal, wenn kleine Luftblasen zu sehen sind.

Die Injektionen müssen in die ventrogluteale (empfohlen) oder dorsogluteale Region erfolgen.

### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Da es aufgrund der CYP3A-Enzyminduktion zu einer erheblichen Abnahme der Rilpivirin-Konzentration im Plasma mit einem daraus resultierenden Verlust der therapeutischen Wirkung von REKAMBYS kommen kann, darf REKAMBYS nicht gleichzeitig mit den folgenden Arzneimitteln angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5):

- den Antikonvulsiva Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenobarbital, Phenytoin
- den antimykobakteriellen Therapeutika Rifabutin, Rifampicin, Rifapentin
- dem systemischen Glukokortikoid Dexamethason (außer einer Behandlung mit einer Einzeldosis)
- Johanniskraut (*Hypericum perforatum*).

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Risiko einer Resistenz nach Behandlungsabbruch

**Um das Risiko der Entwicklung einer Virusresistenz zu minimieren, ist es unerlässlich, ein alternatives, vollständig suppressives antiretrovirales Regime innerhalb eines Monats nach der letzten Injektion von REKAMBYS bei einem monatlichen Dosierungsschema und innerhalb von zwei Monaten nach der letzten Injektion von REKAMBYS bei einem zweimonatlichen Dosierungsschema einzuführen.**

Wenn ein virologisches Versagen vermutet wird, sollte so schnell wie möglich ein alternatives Behandlungsregime eingeleitet werden.

#### Langwirksame Eigenschaften der Rilpivirin-Injektion

Restkonzentrationen von Rilpivirin können über längere Zeiträume (bis zu 4 Jahre bei einigen Patienten) im systemischen Kreislauf der Patienten verbleiben und sollten bei Absetzen von REKAMBYS berücksichtigt werden (siehe Abschnitte 4.5, 4.6, 4.7, 4.9).

#### Baseline-Faktoren im Zusammenhang mit virologischem Versagen

Vor Beginn des Injektionsschemas sollte berücksichtigt werden, dass multivariable Analysen darauf hindeuten, dass eine Kombination von mindestens 2 der folgenden Basis-Faktoren mit einem erhöhten Risiko für virologisches Versagen verbunden sein können: archivierte Mutationen einer Rilpivirin-Resistenz, HIV-1-Subtyp A6/A1 oder BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. Die verfügbaren Daten deuten darauf hin, dass virologisches Versagen häufiger auftritt, wenn diese Patienten nach dem 2-monatigen Dosierungsschema behandelt werden als nach dem monatlichen Dosierungsschema. Bei Patienten mit einer unvollständigen oder unklaren Behandlungshistorie ohne Resistenzanalysen vor Therapiebeginn ist entweder bei einem BMI von  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> oder HIV-1-Subtyp A6/A1 Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 5.1).

#### Reaktionen nach der Injektion

Eine unbeabsichtigte intravenöse Anwendung kann zu Nebenwirkungen aufgrund vorübergehend erhöhter Plasmakonzentrationen führen. In klinischen Studien wurden innerhalb von Minuten nach der Injektion von Rilpivirin schwerwiegende Reaktionen nach der Injektion berichtet. Zu diesen Ereignissen gehörten Symptome wie Dyspnoe, Bronchospasmus, Agitiertheit, abdominale Krämpfe, Hautausschlag/Urtikaria, Schwindel, Hitze-wallungen, Schweißausbrüche, Taubheitsgefühl im Mund, Veränderungen des Blutdrucks und Schmerzen (z. B. im Rücken und in der Brust). Diese Ereignisse waren sehr selten und begannen innerhalb von Minuten nach der Injektion wieder abzuklingen. Einige der Patienten erhielten eine symptomatische Behandlung, die im Ermessen des behandelnden Arztes lag.

Bei der Vorbereitung und Anwendung von REKAMBYS sind die Hinweise zur Handhabung sorgfältig zu befolgen (siehe Abschnitt 4.2). Beobachten Sie die Patienten

für einen kurzen Zeitraum (ca. 10 Minuten) nach der Injektion. Wenn bei einem Patienten eine Reaktion nach der Injektion auftritt, überwachen und behandeln Sie ihn wie klinisch indiziert.

#### Kardiovaskuläre Symptome

REKAMBYS sollte bei gleichzeitiger Anwendung mit einem Arzneimittel mit bekanntem Risiko für Torsade-de-Pointes-Tachykardie mit Vorsicht angewendet werden. Bei supratherapeutischen Dosen (75 und 300 mg einmal täglich) war orales Rilpivirin mit einer Verlängerung des QTc-Intervalls im Elektrokardiogramm (EKG) assoziiert (siehe Abschnitte 4.5, 4.8 und 5.2). Bei der empfohlenen Dosierung von 25 mg einmal täglich war orales Rilpivirin nicht mit klinisch relevanten Auswirkungen auf das QTc-Intervall assoziiert. Die Plasmakonzentrationen von Rilpivirin nach REKAMBYS-Injektionen sind vergleichbar mit denen, die bei einer Behandlung mit oralem Rilpivirin erreicht werden.

#### Patienten mit gleichzeitiger Hepatitis-B-/Hepatitis-C-Virusinfektion

Patienten mit gleichzeitiger Hepatitis-B-Infektion wurden von Studien mit REKAMBYS ausgeschlossen. Es wird nicht empfohlen, REKAMBYS bei Patienten mit gleichzeitiger Hepatitis-B-Infektion einzuleiten. Bei Patienten mit gleichzeitiger Hepatitis-B-Infektion, die orales Rilpivirin erhielten, war die Inzidenz der Leberenzym-Erhöhung höher als bei Patienten, die orales Rilpivirin erhielten und nicht gleichzeitig mit Hepatitis B infiziert waren. Für eine Behandlung der HIV-Infektion bei Patienten mit gleichzeitiger Hepatitis-B-Infektion sollten Ärzte die aktuellen Therapieleitlinien für die HIV-Therapie beachten.

Für Patienten mit gleichzeitiger Hepatitis-C-Infektion liegen nur begrenzte Daten vor. Bei Patienten mit gleichzeitiger Hepatitis-C-Infektion, die orales Rilpivirin erhielten, war die Inzidenz erhöhter Leberenzyme höher als bei Patienten, die orales Rilpivirin erhielten und nicht gleichzeitig mit Hepatitis C infiziert waren. Die pharmakokinetische Verfügbarkeit von oralem und injiziertem Rilpivirin bei koinfizierten Patienten war mit der von Patienten ohne Hepatitis-C-Koinfektion vergleichbar. Bei Patienten mit gleichzeitiger Hepatitis-C-Infektion wird empfohlen, die Leberfunktion zu überwachen.

#### Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

REKAMBYS soll nicht zusammen mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angewendet werden, mit Ausnahme von Cabotegravir-Injektionen zur Behandlung von HIV-1-Infektionen (siehe Abschnitt 4.5).

#### Schwangerschaft

Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von REKAMBYS bei Schwangeren vor. Die Anwendung von REKAMBYS wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen, außer wenn der erwartete Nutzen das potenzielle Risiko rechtfertigt. Eine geringere Verfügbarkeit von oralem Rilpivirin wurde beobachtet, wenn Rilpivirin 25 mg einmal täglich während der Schwangerschaft eingenommen wurde. In den Phase-III-Studien mit oralem Rilpivirin war eine geringere Verfügbarkeit von Rilpivirin, ähnlich wie die während der Schwangerschaft beobachtete, mit einem erhöhten

Risiko für ein virologisches Versagen verbunden, daher sollte die Viruslast engmaschig überwacht werden. Alternativ sollte eine Umstellung zu einer anderen antiretroviralen Therapie erwogen werden (siehe Abschnitte 4.6, 5.1 und 5.2).

#### Immun-Rekonstitutions-Syndrom

Bei HIV-infizierten Patienten mit einer schweren Immunschwäche zu Beginn der antiretroviralen Kombinationstherapie (CART) kann eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Erreger auftreten und schwere klinische Zustände oder eine Verstärkung der Symptome hervorrufen. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der CART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind Zytomegalievirus-Retinitis, disseminierte und/oder lokale mykobakterielle Infektionen und *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie. Etwaige entzündliche Symptome sollten untersucht und gegebenenfalls behandelt werden. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) vor, die im Rahmen einer Immunreaktivierung auftraten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten.

#### Opportunistische Infektionen

Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass REKAMBYS oder jede andere antiretrovirale Therapie nicht zu einer Heilung der HIV-Infektion führt und dass sie auch weiterhin opportunistische Infektionen oder andere Komplikationen einer HIV-Infektion entwickeln können. Daher sollten die Patienten unter enger klinischer Überwachung durch Ärzte bleiben, die Erfahrung in der Behandlung dieser HIV-assoziierten Erkrankungen besitzen.

#### Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Injektion, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

REKAMBYS wird in Kombination mit einer Cabotegravir-Injektion als vollständiges Behandlungsregime für die Behandlung der HIV-1-Infektion angewendet und darf nicht gleichzeitig mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1 angewendet werden. Deshalb sind keine Informationen zu Arzneimittelwechselwirkungen mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln enthalten. Was Arzneimittelwechselwirkungen angeht, gibt es nach dem Absetzen von REKAMBYS keine Einschränkungen für die Anwendung anderer antiretroviraler Arzneimittel.

Für die orale Einleitungsphase (Lead-in) mit Rilpivirin und für den Fall, dass versäumte Dosen durch eine orale Behandlung mit Rilpivirin ersetzt werden, finden Sie Informationen über Arzneimittelwechselwirkungen in der Fachinformation der oralen Rilpivirin-Tablette.

##### Arzneimittel, die die Verfügbarkeit von Rilpivirin beeinflussen

Rilpivirin wird vorwiegend über Cytochrom P450-(CYP)3A metabolisiert. Arzneimittel, die CYP3A induzieren oder hemmen, können daher die Clearance von Rilpivirin beeinflussen (siehe Abschnitt 5.2). Bei gleichzeitiger Anwendung von Rilpivirin mit Arzneimitteln, die CYP3A induzieren, wurden verminderte Plasmakonzentrationen von Rilpivirin beobachtet, wodurch die therapeutische Wirkung von Rilpivirin vermindert sein kann. Bei gleichzeitiger Anwendung von Rilpivirin mit Arzneimitteln, die CYP3A hemmen, wurden erhöhte Plasmakonzentrationen von Rilpivirin beobachtet.

Bei der Anwendung von oralem Rilpivirin sind Protonenpumpenhemmer kontraindiziert (siehe Fachinformation der oralen Rilpivirin-Tablette, Abschnitt 4.3).

##### Arzneimittel, die durch die Anwendung von Rilpivirin beeinflusst werden

Rilpivirin hat wahrscheinlich keinen klinisch relevanten Effekt auf die Verfügbarkeit von

Arzneimitteln, die durch CYP-Enzyme metabolisiert werden.

Rilpivirin hemmt P-Glykoprotein *in vitro* (IC<sub>50</sub> beträgt 9,2 µM). In einer klinischen Studie hatte orales Rilpivirin (25 mg einmal täglich) keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Digoxin.

Rilpivirin hemmt *in vitro* den MATE-2K-Transporter mit einem IC<sub>50</sub> von < 2,7 nM. Die klinische Bedeutung dieses Befundes ist derzeit unbekannt.

##### Wechselwirkungstabelle

Ausgewählte etablierte und theoretische Wechselwirkungen zwischen Rilpivirin und gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln sind in Tabelle 6 aufgeführt. Diese basieren auf den Studien, die mit oralem Rilpivirin durchgeführt wurden, oder es handelt sich um potenzielle Arzneimittelwechselwirkungen, die auftreten könnten (Anstieg ist als „↑“ gekennzeichnet, Abnahme als „↓“, keine Veränderung als „↔“, nicht zutreffend als „n. z.“, Konfidenzintervall als „KI“).

Siehe Tabelle 6

##### Arzneimittel, die das QT-Intervall verlängern

Die Anwendung von oralem Rilpivirin in der empfohlenen Dosis von 25 mg einmal täglich ist nicht mit einem klinisch relevanten Effekt auf die QTc-Zeit assoziiert. Die Plasmakonzentrationen von Rilpivirin nach REKAMBYS-Injektionen in der empfohlenen Dosis von 600 mg monatlich oder 900 mg alle 2 Monate sind vergleichbar mit denen, die mit oralem Rilpivirin in einer Dosis von 25 mg/täglich erreicht werden. In einer Studie mit gesunden Studienteilnehmern verlängerten supratherapeutische Dosen von oralem Rilpivirin (75 mg einmal täglich und 300 mg einmal täglich) das QTc-Intervall im EKG (siehe Abschnitt 5.1). Die gleichzeitige Anwendung von REKAMBYS mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das Risiko für Torsade-de-Pointes-Tachykardie erhöhen, sollte mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Tabelle 6 Wechselwirkungen und Dosierungsempfehlungen bei Anwendung mit anderen Arzneimitteln

Arzneimittel entsprechend Behandlungsgebieten	Wechselwirkung Veränderung der geometrischen Mittelwerte (%) <sup>Ω</sup>	Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Anwendung
<b>ANTIVIRALE ARZNEIMITTEL</b>		
Cabotegravir	Cabotegravir AUC ↔ Cabotegravir C <sub>min</sub> ↔ Cabotegravir C <sub>max</sub> ↔ Rilpivirin AUC ↔ Rilpivirin C <sub>min</sub> ↓ 8 % Rilpivirin C <sub>max</sub> ↔	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Ribavirin	Nicht untersucht. Es wird keine klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkung erwartet.	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
<b>ANTIKONVULSIVA</b>		
Carbamazepin Oxcarbazepin Phenobarbital Phenytoin	Nicht untersucht. Es werden stark verminderte Plasmakonzentrationen von Rilpivirin erwartet. (Induktion von CYP3A-Enzymen)	Rilpivirin darf nicht in Kombination mit diesen Antikonvulsiva angewendet werden, da eine gleichzeitige Anwendung zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung von Rilpivirin führen kann (siehe Abschnitt 4.3).

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 5

Fortsetzung der Tabelle

Arzneimittel entsprechend Behandlungsgebieten	Wechselwirkung Veränderung der geometrischen Mittelwerte (%) <sup>□</sup>	Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Anwendung
<b>AZOL-ANTIMYKOTIKA</b>		
Ketoconazol*# 400 mg einmal täglich	Ketoconazol AUC ↓ 24 % Ketoconazol C <sub>min</sub> ↓ 66 % Ketoconazol C <sub>max</sub> ↔  (Induktion von CYP3A durch die hohe Rilpivirindosis in der Studie)  Rilpivirin AUC ↑ 49 % Rilpivirin C <sub>min</sub> ↑ 76 % Rilpivirin C <sub>max</sub> ↑ 30 %  (Hemmung von CYP3A-Enzymen)	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Fluconazol Itraconazol Posaconazol Voriconazol	Nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von REKAMBYS und Azol-Antimykotika kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Rilpivirin führen.  (Hemmung von CYP3A-Enzymen)	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
<b>ANTIMYKOBACTERIELLE THERAPEUTIKA</b>		
Rifabutin*# 300 mg einmal täglich	Rifabutin AUC ↔ Rifabutin C <sub>min</sub> ↔ Rifabutin C <sub>max</sub> ↔ 25-O-Desacetyl-Rifabutin AUC ↔ 25-O-Desacetyl-Rifabutin C <sub>min</sub> ↔ 25-O-Desacetyl-Rifabutin C <sub>max</sub> ↔	REKAMBYS darf nicht in Kombination mit Rifabutin angewendet werden, da keine spezifischen Dosierungsempfehlungen festgelegt wurden. Eine gleichzeitige Anwendung wird wahrscheinlich zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung von Rilpivirin führen (siehe Abschnitt 4.3).
300 mg einmal täglich (+ 25 mg Rilpivirin einmal täglich)  300 mg einmal täglich (+ 50 mg Rilpivirin einmal täglich)	Rilpivirin AUC ↓ 42 % Rilpivirin C <sub>min</sub> ↓ 48 % Rilpivirin C <sub>max</sub> ↓ 31 %  Rilpivirin AUC ↑ 16 %* Rilpivirin C <sub>min</sub> ↔* Rilpivirin C <sub>max</sub> ↑ 43 %*  * im Vergleich zu 25 mg Rilpivirin einmal täglich allein  (Induktion von CYP3A-Enzymen)	
Rifampicin*# 600 mg einmal täglich	Rifampicin AUC ↔ Rifampicin C <sub>min</sub> n. z. Rifampicin C <sub>max</sub> ↔ 25-Desacetyl-Rifampicin AUC ↓ 9 % 25-Desacetyl-Rifampicin C <sub>min</sub> n. z. 25-Desacetyl-Rifampicin C <sub>max</sub> ↔ Rilpivirin AUC ↓ 80 % Rilpivirin C <sub>min</sub> ↓ 89 % Rilpivirin C <sub>max</sub> ↓ 69 %  (Induktion von CYP3A-Enzymen)	Rilpivirin darf nicht in Kombination mit Rifampicin angewendet werden, da eine gleichzeitige Anwendung wahrscheinlich zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung von Rilpivirin führt (siehe Abschnitt 4.3).
Rifapentin	Nicht untersucht. Es werden stark verminderte Plasmakonzentrationen von Rilpivirin erwartet.  (Induktion von CYP3A-Enzymen)	Rilpivirin darf nicht in Kombination mit Rifapentin angewendet werden, da eine gleichzeitige Anwendung wahrscheinlich zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung von Rilpivirin führt (siehe Abschnitt 4.3).
<b>MAKROLID-ANTIBIOTIKA</b>		
Clarithromycin Erythromycin	Nicht untersucht. Es wird eine erhöhte Verfügbarkeit von Rilpivirin erwartet.  (Hemmung von CYP3A-Enzymen)	Wenn möglich, sollten Alternativen, wie Azithromycin, in Betracht gezogen werden.
<b>GLUKOKORTIKOIDE ODER KORTIKOSTEROIDE</b>		
Dexamethason (systemisch, außer bei Anwendung einer Einzeldosis)	Nicht untersucht. Es werden dosisabhängig verminderte Plasmakonzentrationen von Rilpivirin erwartet.  (Induktion von CYP3A-Enzymen)	Rilpivirin soll nicht in Kombination mit systemischem Dexamethason (ausgenommen ist eine Einzeldosis) angewendet werden, da eine gleichzeitige Anwendung zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung von Rilpivirin führen kann (siehe Abschnitt 4.3). Alternativen sollten in Betracht gezogen werden, insbesondere bei Langzeitanwendung.

Fortsetzung der Tabelle

Arzneimittel entsprechend Behandlungsgebieten	Wechselwirkung Veränderung der geometrischen Mittelwerte (%) <sup>Ω</sup>	Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Anwendung
<b>NARKOTISCHE ANALGETIKA</b>		
Methadon* 60–100 mg einmal täglich, individuell angepasste Dosis	R(-) Methadon AUC ↓ 16 % R(-) Methadon C <sub>min</sub> ↓ 22 % R(-) Methadon C <sub>max</sub> ↓ 14 % Rilpivirin AUC ↔* Rilpivirin C <sub>min</sub> ↔* Rilpivirin C <sub>max</sub> ↔* * auf historischen Kontrollen basierend	Zu Beginn der gleichzeitigen Anwendung von Methadon und Rilpivirin sind keine Dosisanpassungen erforderlich. Es wird jedoch eine klinische Überwachung empfohlen, da die Methadon-Erhaltungstherapie bei einigen Patienten eventuell angepasst werden muss.
<b>ANTIARRHYTHMIKA</b>		
Digoxin*	Digoxin AUC ↔ Digoxin C <sub>min</sub> n. z. Digoxin C <sub>max</sub> ↔	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
<b>ANTIDIABETIKA</b>		
Metformin*	Metformin AUC ↔ Metformin C <sub>min</sub> n. z. Metformin C <sub>max</sub> ↔	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
<b>PFLANZLICHE PRODUKTE</b>		
Johanniskraut ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Nicht untersucht. Es werden stark verminderte Plas- makonzentrationen von Rilpivirin erwartet. (Induktion von CYP3A-Enzymen)	Rilpivirin darf nicht in Kombination mit Produkten, die Johanniskraut enthalten, angewendet werden, da eine gleichzeitige Anwendung zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung von Rilpivirin führen kann (siehe Abschnitt 4.3).
<b>ANALGETIKA</b>		
Paracetamol*# 500 mg-Einzeldosis	Paracetamol AUC ↔ Paracetamol C <sub>min</sub> n. z. Paracetamol C <sub>max</sub> ↔ Rilpivirin AUC ↔ Rilpivirin C <sub>min</sub> ↑ 26 % Rilpivirin C <sub>max</sub> ↔	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
<b>ORALE KONTRAZEPTIVA</b>		
Ethinylestradiol* 0,035 mg einmal täglich Norethisteron* 1 mg einmal täglich	Ethinylestradiol AUC ↔ Ethinylestradiol C <sub>min</sub> ↔ Ethinylestradiol C <sub>max</sub> ↑ 17 % Norethisteron AUC ↔ Norethisteron C <sub>min</sub> ↔ Norethisteron C <sub>max</sub> ↔ Rilpivirin AUC ↔* Rilpivirin C <sub>min</sub> ↔* Rilpivirin C <sub>max</sub> ↔* * auf historischen Kontrollen basierend	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
<b>HMG-CoA-REDUKTASE-HEMMER</b>		
Atorvastatin*# 40 mg einmal täglich	Atorvastatin AUC ↔ Atorvastatin C <sub>min</sub> ↓ 15 % Atorvastatin C <sub>max</sub> ↑ 35 % Rilpivirin AUC ↔ Rilpivirin C <sub>min</sub> ↔ Rilpivirin C <sub>max</sub> ↓ 9 %	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
<b>PHOSPHODIESTERASE-TYP-5-(PDE-5-) HEMMER</b>		
Sildenafil*# 50 mg-Einzeldosis	Sildenafil AUC ↔ Sildenafil C <sub>min</sub> n. z. Sildenafil C <sub>max</sub> ↔ Rilpivirin AUC ↔ Rilpivirin C <sub>min</sub> ↔ Rilpivirin C <sub>max</sub> ↔	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Vardenafil Tadalafil	Nicht untersucht.	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

<sup>Ω</sup> % Zunahme/Abnahme basiert auf Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen mit oralem Rilpivirin.

\* Die Wechselwirkung zwischen Rilpivirin und dem Arzneimittel wurde in einer klinischen Studie untersucht. Alle anderen aufgeführten Wechselwirkungen beruhen auf Vorhersagen.

# Diese Wechselwirkungsstudie wurde mit einer höheren Dosis als der empfohlenen Dosis für Rilpivirin durchgeführt, wobei die maximale Wirkung auf das gleichzeitig angewendete Arzneimittel untersucht wurde. Die Dosierungsempfehlung bezieht sich auf die empfohlene Dosis Rilpivirin von 25 mg einmal täglich.

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Schwangerschaft

Die Auswirkung von REKAMBYS auf die Schwangerschaft beim Menschen ist nicht bekannt.

Weitergehende Erfahrungen mit oralem Rilpivirin an schwangeren Frauen (zwischen 300–1.000 Schwangerschaftsausgänge) deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität von Rilpivirin hin.

Eine Studie mit 19 schwangeren Frauen, die im zweiten und dritten Trimenon sowie nach der Geburt mit oralem Rilpivirin in Kombination mit einem Basisregime behandelt wurden, zeigte geringere Verfügbarkeiten von oralem Rilpivirin während der Schwangerschaft, weshalb die Viruslast genau überwacht werden sollte, wenn REKAMBYS während der Schwangerschaft angewendet wird.

Tierexperimentelle Studien haben keine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von REKAMBYS wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen, außer wenn der erwartete Nutzen das potenzielle Risiko rechtfertigt.

Ein alternatives orales Therapieschema sollte im Einklang mit den aktuellen Behandlungsleitlinien erwogen werden. Nach Absetzen von REKAMBYS kann Rilpivirin bei einigen Patienten für bis zu 4 Jahre im systemischen Kreislauf verbleiben (siehe Abschnitt 4.4).

Stillzeit

Ausgehend von Daten aus tierexperimentellen Studien wird erwartet, dass Rilpivirin in die Muttermilch übergeht, auch wenn dies beim Menschen noch nicht bestätigt wurde. Rilpivirin kann bei einigen Patienten bis zu 4 Jahre nach Absetzen von REKAMBYS in der Muttermilch vorhanden sein.

Um eine Übertragung von HIV auf das Kind zu vermeiden, wird empfohlen, dass HIV-infizierte Frauen nicht stillen.

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Auswirkung von Rilpivirin auf die Fertilität beim Menschen vor. In tierexperimentellen Studien wurden keine klinisch relevanten Wirkungen auf die Fertilität festgestellt (siehe Abschnitt 5.3).

**4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass bei der Behandlung mit REKAMBYS Erschöpfung (Fatigue), Schwindelgefühl und Somnolenz auftreten können (siehe Abschnitt 4.8).

**4.8 Nebenwirkungen**

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen aus allen Studien mit einmal monatlicher Anwendung waren Reaktionen an der Injektionsstelle (bis zu 84 %), Kopfschmerzen (bis zu 12 %) und Fieber (10 %).

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei zweimonatlicher Anwendung waren Reaktionen an der Injektionsstelle (76 %), Kopfschmerzen (7 %) und Fieber (7 %).

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die mit Rilpivirin und/oder Cabotegravir identifizierten Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen (SOC) und Häufigkeiten aufgelistet (siehe Tabelle 7). Die Häufigkeiten sind definiert als sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10) und gelegentlich (≥ 1/1 000 bis < 1/100).

Siehe Tabelle 7

Das allgemeine Sicherheitsprofil in Woche 96 und Woche 124 der Studie FLAIR stimmte mit dem in Woche 48 beobachteten Profil überein, ohne dass neue Sicherheitsbefunde ermittelt wurden. In der Verlängerungsphase der Studie FLAIR war die Einleitung des Injektionsschemas mit Rilpivirin plus Cabotegravir ohne orale Einleitung (direkt mit Injektion) nicht mit neuen Sicherheitsbedenken im Zusammenhang mit dem Wegfallen der oralen Einleitungsphase verbunden.

**Tabelle 7 Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen<sup>1</sup>**

MedDRA-Systemorganklasse (SOC)	Häufigkeitskategorie	Nebenwirkungen (Therapieschema mit Rilpivirin + Cabotegravir)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig	verminderte Anzahl der weißen Blutkörperchen <sup>2</sup> , vermindertes Hämoglobin <sup>2</sup> , verminderte Thrombozytenzahl <sup>2</sup>
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Immun-Rekonstitutions-Syndrom <sup>2</sup>
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	erhöhtes Gesamtcholesterin (nüchtern) <sup>2</sup> , erhöhtes LDL-Cholesterin (nüchtern) <sup>2</sup>
	Häufig	verminderter Appetit <sup>2</sup> , erhöhte Triglyceride (nüchtern) <sup>2</sup>
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Depression, Angst, abnorme Träume, Schlaflosigkeit, Schlafstörung <sup>2</sup> , depressive Verstimmung <sup>2</sup>
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen
	Häufig	Schwindelgefühl
	Gelegentlich	Somnolenz, vasovagale Reaktionen (als Reaktion auf Injektionen)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	erhöhte Pankreasamylase <sup>2</sup>
	Häufig	Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerz <sup>3</sup> , Flatulenz, Diarrhö, abdominale Beschwerden <sup>2</sup> , Mundtrockenheit <sup>2</sup> , erhöhte Lipase <sup>2</sup>
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Lebertoxizität
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Ausschlag <sup>4</sup>
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Häufig	Myalgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Reaktionen an der Injektionsstelle (Schmerzen und Beschwerden, Knötchen, Induration), Fieber <sup>5</sup>
	Häufig	Reaktionen an der Injektionsstelle (Schwellung, Erythem, Pruritus, blaue Flecken, Wärme, Hämatom), Erschöpfung (Fatigue), Asthenie, Unwohlsein
	Gelegentlich	Reaktionen an der Injektionsstelle (Zellulitis, Abszess, Gefühlosigkeit, Blutungen, Verfärbung)
Untersuchungen	Häufig	Gewicht erhöht
	Gelegentlich	Transaminase erhöht, Bilirubin im Blut erhöht

<sup>1</sup> Die Häufigkeit der identifizierten Nebenwirkungen basiert auf allen berichteten Vorkommnissen der Ereignisse und ist nicht auf diejenigen beschränkt, die vom Prüfer als zumindest möglicherweise mit der Behandlung assoziiert betrachtet werden.  
<sup>2</sup> Weitere unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die mit oralem Rilpivirin in anderen Studien beobachtet wurden.  
<sup>3</sup> Abdominalschmerz umfasst die folgenden bevorzugten Bezeichnungen nach MedDRA: Abdominalschmerz und Schmerzen im Oberbauch.  
<sup>4</sup> Ausschlag umfasst die folgenden bevorzugten Bezeichnungen nach MedDRA: Ausschlag, erythematöser Hautausschlag, Ausschlag generalisiert, makulöser Ausschlag, Ausschlag makulo-papulös, Ausschlag morbilliform, Ausschlag papulös, Ausschlag mit Juckreiz.  
<sup>5</sup> Fieber umfasst die folgenden bevorzugten Bezeichnungen nach MedDRA: Fieber, Wärmegefühl, Körpertemperatur erhöht. Die Mehrheit der Wärmegefühl-/Fieber-Ereignisse (Pyrexie) wurde innerhalb einer Woche nach den Injektionen gemeldet.

### Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen

#### Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle (ISR, Injection Site Reaction)

Bis zu 1 % der Studienteilnehmer brachen die Behandlung mit Rilpivirin- und Cabotegravir-Injektionen aufgrund von Reaktionen an der Injektionsstelle ab.

Die Reaktionen an der Injektionsstelle waren im Allgemeinen leicht (Grad 1, 70 %–75 % der Studienteilnehmer) oder mittelschwer (Grad 2, 27 %–36 % der Studienteilnehmer). Bei 3 %–4 % der Studienteilnehmer traten schwere (Grad 3) ISR auf. Die mediane Dauer der ISR-Ereignisse betrug 3 Tage. Der Prozentsatz der Studienteilnehmer, die ISR berichteten, nahm im Laufe der Zeit ab.

#### Gewichtszunahme

In Woche 48 nahmen Studienteilnehmer in den Phase-III-Studien FLAIR und ATLAS, die Rilpivirin plus Cabotegravir erhielten, im Median 1,5 kg an Gewicht zu; Studienteilnehmer, die ihr aktuelles antiretrovirales Therapieschema (CAR) fortsetzten, nahmen im Median 1,0 kg zu (gepoolte Analyse).

In den individuellen Studien FLAIR und ATLAS betrug die mediane Gewichtszunahme in den Studienarmen unter Rilpivirin plus Cabotegravir 1,3 kg bzw. 1,8 kg, verglichen mit 1,5 kg und 0,3 kg in den Studienarmen unter CAR.

In Woche 48 betrug in der Studie ATLAS-2M die mediane Gewichtszunahme sowohl in den Studienarmen mit monatlicher als auch mit zweimonatlicher Anwendung von Rilpivirin+Cabotegravir 1,0 kg.

#### Änderungen der Laborwerte

Erhöhte Transaminasenwerte (ALT/AST) traten bei Patienten auf, die während der klinischen Studien Rilpivirin plus Cabotegravir erhielten. Diese Erhöhungen wurden in erster Linie einer akuten Virushepatitis zugeschrieben. Bei einigen wenigen Patienten, die orales Rilpivirin plus orales Cabotegravir erhielten, war die Erhöhung der Transaminasenwerte auf eine vermutete arzneimittelbedingte Lebertoxizität zurückzuführen; diese Veränderungen waren nach Absetzen der Behandlung reversibel.

Geringe, nicht progrediente Erhöhungen des Gesamtbilirubins (ohne klinischen Ikterus) wurden bei der Behandlung mit Rilpivirin plus Cabotegravir beobachtet. Diese Veränderungen werden nicht als klinisch relevant angesehen, da sie wahrscheinlich die Konkurrenz zwischen Cabotegravir und unkonjugiertem Bilirubin in Bezug auf einen gemeinsamen Stoffwechselweg (UGT1A1) widerspiegeln.

Bei klinischen Studien mit Rilpivirin plus Cabotegravir wurden erhöhte Lipasen beobachtet. Eine Lipaseerhöhung der Grade 3 und 4 trat bei Rilpivirin plus Cabotegravir mit einer höheren Inzidenz im Vergleich zur CAR auf. Diese Erhöhungen waren im Allgemeinen asymptomatisch und führten nicht zum Absetzen von Rilpivirin plus Cabotegravir. In der Studie ATLAS-2M wurde ein Fall von tödlicher Pankreatitis mit Grad 4 Lipaseerhöhung und Störfaktoren (einschließlich Pankreatitis in der Anamnese) berichtet, bei dem die Kausalität zum Injektionsschema nicht ausgeschlossen werden konnte.

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de>, anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

Derzeit liegen nur begrenzte Erfahrungen mit einer Überdosierung von REKAMBYS vor. Bei einer Überdosierung sollte der Patient unterstützend und wie klinisch indiziert behandelt werden, gegebenenfalls mit Überwachung der Vitalparameter und des EKGs (QT-Intervall). Da Rilpivirin in hohem Maße an Plasmaproteine gebunden ist, ist es unwahrscheinlich, dass der Wirkstoff durch Dialyse erheblich eliminiert wird.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung, nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, ATC-Code: J05AG05

#### Wirkmechanismus

Rilpivirin ist ein Diarylpyrimidin-nichtnukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI) von HIV-1. Die Aktivität von Rilpivirin wird durch eine nicht-kompetitive Hemmung der reversen Transkriptase (RT) von HIV-1 vermittelt. Rilpivirin hemmt nicht die menschlichen zellulären DNA-Polymerasen  $\alpha$ ,  $\beta$  und  $\gamma$ .

#### Antivirale Aktivität *in vitro*

Rilpivirin erwies sich als wirksam gegen Laborstämme vom HIV-1-Wildtyp bei akut infizierten T-Zell-Linien mit einem medianen  $EC_{50}$ -Wert für HIV-1/IIIB von 0,73 nM (0,27 ng/ml). Obwohl Rilpivirin *in vitro* eine begrenzte Aktivität gegen HIV-2 mit  $EC_{50}$ -Werten im Bereich von 2.510 bis 10.830 nM (920 bis 3.970 ng/ml) zeigte, wird die Behandlung einer HIV-2-Infektion mit Rilpivirin aufgrund fehlender klinischer Daten nicht empfohlen.

Des Weiteren hat Rilpivirin antivirale Aktivität gegen ein breites Spektrum von primären Isolaten der HIV-1-Gruppe M (Subtypen A, B, C, D, F, G, H) mit  $EC_{50}$ -Werten im Bereich von 0,07 bis 1,01 nM (0,03 bis 0,37 ng/ml) und primären Isolaten der Gruppe O mit  $EC_{50}$ -Werten im Bereich von 2,88 bis 8,45 nM (1,06 bis 3,10 ng/ml) gezeitigt.

#### Resistenz

Unter Berücksichtigung aller verfügbaren *in-vitro*-Daten und der bei nicht vorbehandelten Patienten unter oralem Rilpivirin erhobenen *in-vivo*-Daten könnten folgende Resistenz-assoziierten Mutationen, wenn sie bei Baseline vorliegen, die Aktivität von Rilpivirin beeinflussen: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y,

F227C, M230I, M230L und die Kombination von L100I und K103N.

#### In Zellkultur

Ausgehend von Viren vom HIV-1-Wildtyp unterschiedlicher Herkunft und unterschiedlichen Subtyps sowie von NNRTI-resistenten HIV-1 wurden in Zellkultur Rilpivirin-resistente Stämme selektiert. Die am häufigsten beobachteten Resistenz-assoziierten Mutationen, die sich entwickelten, waren L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C und M230I.

#### Virussupprimierte Patienten

Die Zahl der Studienteilnehmer, die die Kriterien für ein bestätigtes virologisches Versagen (CVF) erfüllten, war in den gepoolten Phase-III-Studien ATLAS und FLAIR gering. Hier wiesen nach 48 Wochen 7 Patienten, die Rilpivirin plus Cabotegravir erhalten hatten (7/591; 1,2 %) und 7 Patienten, die auf ihrem aktuellen antiretroviralen Therapieschema verblieben waren (7/591; 1,2 %) ein CVF auf. In der Gruppe unter Rilpivirin plus Cabotegravir wiesen in der gepoolten Analyse 5/591 Patienten (0,8 %) eine Resistenzentwicklung auf: 5/591 (0,8 %) und 4/591 (0,7 %) mit Resistenz-assoziierten Mutationen gegen Rilpivirin (K101E [n = 1], E138A/E/K/T [n = 1], E138A [n = 1] oder E138K [n = 2]) und/oder Cabotegravir (G140R [n = 1], Q148R [n = 2] oder N155H [n = 1]). Die 4 Patienten mit CVF bei Cabotegravir plus Rilpivirin in der Studie FLAIR hatten HIV-1-Subtyp A1 (n = 3) oder AG (n = 1). Ein Patient mit CVF in der Studie FLAIR hat nie eine Injektion erhalten. Die 3 Patienten mit CVF bei Cabotegravir plus Rilpivirin in der Studie ATLAS wiesen den HIV-1-Subtyp A, A1 oder AG auf. Bei 2 dieser 3 Patienten mit CVF wurden die bei Versagen beobachteten mit Rilpivirin-Resistenz assoziierten Mutationen auch bei Baseline in HIV-1-DNA in mononukleären Zellen des peripheren Blutes (PBMC) nachgewiesen.

In der Studie ATLAS-2M erfüllten 10 Patienten die Kriterien für ein CVF bis Woche 48: 8/522 (1,5 %) im Q8W-Arm und 2/523 (0,4 %) im Q4W-Arm. In der Q8W-Gruppe entwickelten 5/522 (1,0 %) eine Resistenz: 4/522 (0,8 %) und 5/522 (1,0 %) jeweils mit Resistenz-assoziierten Mutationen gegen Rilpivirin (E138A [n = 1], E138K [n = 1], K101E [n = 2] oder Y188L [n = 1]) bzw. Cabotegravir (Q148R [n = 3] oder N155H [n = 4]). In der Q4W-Gruppe entwickelten 2/523 (0,4 %) eine Resistenz: 1/523 (0,2 %) und 2/523 (0,4 %) jeweils mit Resistenz-assoziierten Mutationen gegen Rilpivirin (K101E [n = 1], M230L [n = 1]) und/oder Cabotegravir (E138K [n = 1], Q148R [n = 1] oder N155H [n = 1]). Bei Baseline wiesen im Q8W-Arm 5 Patienten Resistenz-assoziierte Mutationen gegen Rilpivirin und 1 dieser Patienten eine Resistenz-assoziierte Mutation gegen Cabotegravir auf. Keiner der Patienten im Q4W-Arm wies bei Baseline eine mit Resistenz-assoziierte Mutation gegen Rilpivirin oder Cabotegravir auf. Die 10 Patienten mit CVF bei Cabotegravir plus Rilpivirin in der ATLAS-2M-Studie wiesen den HIV-1 Subtyp A (n = 1), A1 (n = 2), B (n = 4), C (n = 2) oder Komplex (n = 1) auf.

### Kreuzresistenz

#### *Viren mit zielgerichteten NNRTI-Mutationen*

In einem Spektrum von 67 rekombinanten HIV-1-Laborstämmen mit einer Mutation an den mit NNRTI-Resistenz assoziierten RT-Positionen, darunter die am häufigsten gefundenen K103N und Y181C, zeigte Rilpivirin antivirale Aktivität gegen 64 (96 %) dieser Stämme. Die einzigen mit einem Verlust der Empfindlichkeit gegen Rilpivirin verbundenen Resistenz-assoziierten Mutationen waren: K101P, Y181I und Y181V. Die K103N-Mutation allein führte nicht zu einer reduzierten Empfindlichkeit gegenüber Rilpivirin, jedoch führte die Kombination von K103N und L100I zu einer 7-fach reduzierten Empfindlichkeit gegenüber Rilpivirin.

#### *Rekombinante klinische Isolate*

Rilpivirin behielt seine Empfindlichkeit ( $FC \leq BCO$ ) gegenüber 62 % der 4.786 rekombinanten klinischen HIV-1-Isolate mit einer Resistenz gegen Efavirenz und/oder Nevirapin bei.

#### *Bei virussupprimierten Patienten*

In der Analyse nach Woche 48 der Phase-III-Studien ATLAS und FLAIR hatte sich bei 5/7 Patienten mit virologischem Versagen eine phänotypische Resistenz gegen Rilpivirin entwickelt. Bei diesen 5 Patienten wurde eine phänotypische Kreuzresistenz gegen Efavirenz (n = 4), Etravirin (n = 3) und Nevirapin (n = 4) beobachtet.

#### *Auswirkungen auf das Elektrokardiogramm*

In einer randomisierten, Placebo- und aktiv (Moxifloxacin 400 mg einmal täglich) kontrollierten Crossover-Studie an 60 gesunden Erwachsenen mit 13 Messungen über 24 Stunden im Steady-State ergaben sich keine Auswirkungen von oralem Rilpivirin in der empfohlenen Dosis von 25 mg einmal täglich auf das QTcF-Intervall. Die Plasmakonzentrationen von Rilpivirin nach REKAMBYS-Injektionen sind vergleichbar mit denen, die mit oralem Rilpivirin in einer Dosis von 25 mg einmal täglich erreicht werden. REKAMBYS ist bei der empfohlenen Dosis von 600 mg einmal monatlich oder 900 mg alle 2 Monate nicht mit klinisch relevanten Auswirkungen auf das QTc-Intervall assoziiert.

Bei der Untersuchung supratherapeutischer oraler Rilpivirin-Dosen von 75 mg einmal täglich und 300 mg einmal täglich bei gesunden Erwachsenen betrug die mittleren maximalen, bezüglich der Zeiten abgeglichenen (obere Konfidenzgrenze von 95 %) Differenzen gegenüber Placebo beim QTcF-Intervall nach Bereinigung der Baseline-Werte 10,7 (15,3) bzw. 23,3 (28,4) ms. Eine Steady-State-Gabe von einmal täglich 75 mg und einmal täglich 300 mg oralem Rilpivirin führte zu einer mittleren  $C_{max}$ , die jeweils ungefähr um das 4,4- bzw. 11,6-Fache höher war als die mittlere Steady-State- $C_{max}$ , die bei der empfohlenen Dosis von einmal monatlich 600 mg REKAMBYS beobachtet wurde. Eine Steady-State-Gabe von einmal täglich 75 mg und einmal täglich 300 mg oralem Rilpivirin führte zu einer mittleren  $C_{max}$ , die jeweils ungefähr um das 4,1- bzw. 10,7-Fache höher war, als die mittlere Steady-State- $C_{max}$ , die bei der empfohlenen Dosis von 900 mg REKAMBYS alle zwei Monate beobachtet wurde.

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

#### *Monatliche Injektionen*

Die Wirksamkeit von REKAMBYS in Kombination mit einer Cabotegravir-Injektion wurde in zwei randomisierten, multizentrischen, aktiv-kontrollierten, parallelarmigen, offenen Nichtunterlegenheitsstudien der Phase III, FLAIR (201584) und ATLAS (201585), untersucht. Die Analyse des primären Endpunkts wurde durchgeführt, nachdem alle Patienten den Besuch in Woche 48 abgeschlossen oder die Studie vorzeitig abgebrochen hatten.

#### *Virologisch supprimierte Patienten (nach einer Vortherapie mit Dolutegravir-basierter Behandlung für 20 Wochen)*

In der Studie FLAIR erhielten 629 HIV-1-infizierte Patienten, die zuvor noch keine antiretrovirale Therapie (ART) erhalten hatten, 20 Wochen lang ein Behandlungsschema, das Dolutegravir, einen Integrase-Inhibitor (INI), enthielt (entweder Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin oder Dolutegravir + 2 andere nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, wenn die Patienten HLA-B\*5701-positiv waren). Patienten, die virussupprimiert waren (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml, n = 566), wurden dann randomisiert (1:1) und erhielten entweder Rilpivirin plus Cabotegravir oder weiterhin das aktuelle antiretrovirale Therapieschema (CAR). Die Patienten, die zum Behandlungsschema mit Rilpivirin plus Cabotegravir randomisiert worden waren, begannen die Behandlung mit einer oralen Einleitungsdosis mit einer Cabotegravir-Tablette (30 mg) plus einer Rilpivirin-Tablette (25 mg) einmal täglich über mindestens 4 Wochen, gefolgt von einer Behandlung mit einer monatlichen Cabotegravir-Injektion (Monat 1: 600 mg, ab Monat 2: 400 mg) plus einer monatlichen Rilpivirin-Injektion (Monat 1: 900 mg, ab Monat 2: 600 mg) über bis zu 96 Wochen.

#### *Virologisch supprimierte Patienten (bei antiretroviraler Vortherapie (ART) seit mindestens 6 Monaten stabil)*

In der Studie ATLAS wurden 616 HIV-1-infizierte Patienten, die bereits mit einer antiretroviralen ART vorbehandelt worden waren, und (mindestens 6 Monate lang) virussupprimiert waren (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) randomisiert (1:1) und erhielten daraufhin entweder Rilpivirin plus Cabotegravir oder weiterhin das aktuelle antiretrovirale Therapieschema (CAR). Die Patienten, die zum Behandlungsschema mit Rilpivirin plus Cabotegravir randomisiert worden waren, begannen die Behandlung mit einer oralen Einleitungsdosis mit einer Cabotegravir-Tablette (30 mg) plus einer Rilpivirin-Tablette (25 mg) einmal täglich über mindestens 4 Wochen, gefolgt von einer Behandlung mit einer monatlichen Cabotegravir-Injektion (Monat 1: 600 mg, ab Monat 2: 400 mg) plus einer monatlichen Rilpivirin-Injektion (Monat 1: 900 mg, ab Monat 2: 600 mg) über 44 weitere Wochen. In der Studie ATLAS erhielten 50 %, 17 % und 33 % der Patienten bei Baseline vor der Randomisierung entweder eine NNRTI-, PI- oder INI-Behandlung als dritte Wirkstoffklasse; dies war in allen Behandlungsarmen vergleichbar.

### Gepoolte Phase-III-Studien

In der gepoolten Analyse betrug das mediane Baseline-Alter der Patienten im Behandlungsarm, der Rilpivirin plus Cabotegravir erhielt, 38 Jahre, 27 % der Patienten waren weiblich, 27 % waren nicht-weiß, 1 % war  $\geq 65$  Jahre alt und 7 % hatten eine CD4+-Zellzahl von weniger als 350 Zellen/mm<sup>3</sup>; diese Merkmale waren in allen Behandlungsarmen vergleichbar.

Der primäre Endpunkt beider Studien war der Anteil der Patienten mit einer Plasmavirustlast von HIV-1-RNA  $\geq 50$  Kopien/ml in Woche 48 (Snapshot-Algorithmus für die ITT-E-Population).

In einer gepoolten Analyse der beiden Phase-III-Studien war das Behandlungsschema mit Rilpivirin plus Cabotegravir in Bezug auf den Anteil der Patienten, die in Woche 48 eine Plasmavirustlast von HIV-1-RNA  $\geq 50$  Kopien/ml (1,9 % bzw. 1,7 %) aufwiesen, der CAR nicht unterlegen. Die adjustierte Behandlungsdifferenz zwischen Rilpivirin plus Cabotegravir und CAR (0,2; 95 %-KI: -1,4; 1,7) erfüllte das Kriterium für Nichtunterlegenheit (obere Grenze des 95 %-KI unter 4 %) [siehe Tabelle 8].

Der primäre Endpunkt und andere Ergebnisse der Woche 48, einschließlich der Ergebnisse nach wichtigen Basisfaktoren für FLAIR, ATLAS und gepoolte Daten sind in Tabelle 8 und Tabelle 9 dargestellt.

Siehe Tabelle 8 und Tabelle 9 auf Seite 10

In den Studien FLAIR und ATLAS waren die Behandlungsdifferenzen bei allen Merkmalen bei Baseline (CD4+-Zellzahl, Geschlecht, Alter, ethnische Zugehörigkeit, BMI, dritte Wirkstoffklasse bei Baseline) vergleichbar.

#### *Woche 96 FLAIR*

In der Studie FLAIR blieben die Ergebnisse nach 96 Wochen konsistent mit den Ergebnissen nach 48 Wochen. Der Anteil der Patienten mit einer Plasmavirustlast von HIV-1-RNA  $\geq 50$  Kopien/ml in der Behandlungsgruppe, die Rilpivirin plus Cabotegravir (n = 283) und CAR (n = 283) erhielt, betrug 3,2 % bzw. 3,2 % (adjustierte Behandlungsdifferenz zwischen REKAMBYS plus Cabotegravir und CAR [0,0; 95 %-KI: -2,9; 2,9]). Der Anteil der Patienten mit einer Plasmavirustlast HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml in der Behandlungsgruppe, die REKAMBYS plus Cabotegravir und CAR erhielt, betrug 87 % bzw. 89 % (adjustierte Behandlungsdifferenz zwischen REKAMBYS plus Cabotegravir und CAR [-2,8; 95 %-KI: -8,2; 2,5]).

#### *Woche 124 FLAIR Direkte Einleitung mit Injektion im Vergleich zu oraler Einleitungsphase*

In der Studie FLAIR wurde in Woche 124 eine Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten durchgeführt, die sich in Woche 100 für eine Umstellung von Abacavir/Dolutegravir/Lamivudin auf Rilpivirin plus Cabotegravir mit oder ohne orale Einleitungsphase in der Verlängerungsphase entschieden hatten, wobei eine Gruppe mit oraler Einleitungsphase und eine Gruppe mit direkter Einleitung mit Injektion gebildet wurde.

In Woche 124 betrug der Anteil der Teilnehmer mit einer Plasma-HIV-1-RNA  $\geq 50$  Kopien/ml in der Gruppe mit oraler Ein-

Tabelle 8 Virologische Ergebnisse der randomisierten Behandlung in den Studien FLAIR und ATLAS in Woche 48 (Snapshot-Analyse)

	FLAIR		ATLAS		Gepoolte Daten	
	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 ≥ 50 Kopien/ml<sup>†</sup></b>	6 (2,1)	7 (2,5)	5 (1,6)	3 (1,0)	11 (1,9)	10 (1,7)
Behandlungsdifferenz, % (95 %-KI)*	-0,4 (-2,8; 2,1)		0,7 (-1,2; 2,5)		0,2 (-1,4; 1,7)	
<b>HIV-1-RNA &lt; 50 Kopien/ml</b>	265 (93,6)	264 (93,3)	285 (92,5)	294 (95,5)	550 (93,1)	558 (94,4)
Behandlungsdifferenz, % (95 %-KI)*	0,4 (-3,7; 4,5)		-3,0 (-6,7; 0,7)		-1,4 (-4,1; 1,4)	
<b>Keine virologischen Daten im Untersuchungsfenster in Woche 48</b>	12 (4,2)	12 (4,2)	18 (5,8)	11 (3,6)	30 (5,1)	23 (3,9)
<b>Gründe</b>						
Abbruch der Studie bzw. Absetzen der Studienmedikation aufgrund von unerwünschtem Ereignis oder Tod	8 (2,8)	2 (0,7)	11 (3,6)	5 (1,6)	19 (3,2)	7 (1,2)
Abbruch der Studie bzw. Absetzen der Studienmedikation aus anderen Gründen	4 (1,4)	10 (3,5)	7 (2,3)	6 (1,9)	11 (1,9)	16 (2,7)
Fehlende Daten im Untersuchungsfenster, aber weiterhin in der Studie	0	0	0	0	0	0

\* Adjustierte um Baseline-Stratifizierungsfaktoren.

† Umfasst Patienten, die die Studie wegen mangelnder Wirksamkeit abgebrochen haben und die abgebrochen haben, aber nicht virussupprimiert waren. N = Anzahl der Patienten in jeder Behandlungsgruppe, KI = Konfidenzintervall, CAR = aktuelle antiretrovirale Therapie, RPV = Rilpivirin, CAB = Cabotegravir.

Tabelle 9 Anteil der Patienten mit einer Plasmaviruslast von HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/ml in Woche 48 für wichtige Ausgangsfaktoren (Snapshot-Ergebnisse)

Baseline-Faktoren		Gepoolte Daten der Studien FLAIR und ATLAS	
		RPV + CAB N = 591 n/N (%)	CAR N = 591 n/N (%)
<b>Baseline CD4+ (Zellen/mm<sup>3</sup>)</b>	< 350	0/42	2/54 (3,7)
	≥ 350 bis < 500	5/120 (4,2)	0/117
	≥ 500	6/429 (1,4)	8/420 (1,9)
<b>Geschlecht</b>	Männlich	6/429 (1,4)	9/423 (2,1)
	Weiblich	5/162 (3,1)	1/168 (0,6)
<b>Ethnische Zugehörigkeit</b>	Weiß	9/430 (2,1)	7/408 (1,7)
	Schwarzafrikanisch/ Afroamerikanisch	2/109 (1,8)	3/133 (2,3)
	Asiatisch/Sonstige	0/52	0/48
<b>BMI</b>	< 30 kg/m <sup>2</sup>	6/491 (1,2)	8/488 (1,6)
	≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	5/100 (5,0)	2/103 (1,9)
<b>Alter (in Jahren)</b>	< 50	9/492 (1,8)	8/466 (1,7)
	≥ 50	2/99 (2,0)	2/125 (1,6)
<b>Antivirale Therapie bei Baseline zum Zeitpunkt der Randomisierung</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)

BMI = Body-Mass-Index, PI = Protease-Inhibitor, INI = Integrase-Inhibitor, NNRTI = nichtnukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, RPV = Rilpivirin, CAB = Cabotegravir, CAR = aktuelle antiretrovirale Therapie

leitungsphase 1/121 (0,8%) und in der Gruppe mit direkter Einleitung mit Injektion 1/111 (0,9%). Die virologischen Suppressionsraten (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) waren in der Gruppe mit oraler Einleitungsphase (113/121 [93,4%]) und in der Gruppe mit direkter Einleitung mit Injektion (110/111 [99,1%]) vergleichbar.

#### Zweimonatliche Injektionen

Virologisch suppressierte Patienten (bei antiretroviraler Vortherapie (ART) seit mindestens 6 Monaten stabil)

Die Wirksamkeit und Sicherheit der Rilpivirin-Injektion, die alle 2 Monate angewendet wird, wurde in der randomisierten, multizentrischen, parallellarmigen, offenen Phase-IIIb-Studie, ATLAS-2M (207966), zum Nachweis der Nichtunterlegenheit untersucht. Die Analyse des primären Endpunkts wurde durchgeführt, nachdem alle Patienten den Besuch

in Woche 48 abgeschlossen oder die Studie vorzeitig abgebrochen hatten.

In der Studie ATLAS-2M wurden 1.045 HIV-1-infizierte, mit ART vorbehandelte, virussupprimierte Patienten randomisiert (1:1) und erhielten ein Behandlungsschema mit einer Rilpivirin-Injektion in Kombination mit einer Cabotegravir-Injektion, das entweder alle 2 Monate oder monatlich angewendet wurde. Patienten, die anfänglich nicht mit Cabotegravir/Rilpivirin behandelt wurden, erhielten eine orale Einleitungsbehandlung, bestehend aus einer Rilpivirin-Tablette (25 mg) plus einer Cabotegravir-Tablette (30 mg) täglich, über mindestens 4 Wochen. Patienten, die zu monatlichen Rilpivirin-Injektionen (Monat 1: 900 mg, ab Monat 2: 600 mg) und Cabotegravir-Injektionen (Monat 1: 600 mg, ab Monat 2: 400 mg) randomisiert worden waren, erhielten die Behandlung für weitere 44 Wochen. Patienten, die zu zweimonatlichen Rilpivirin-Injektionen (900 mg in den Monaten 1, 2, 4 und danach alle 2 Monate) und Cabotegravir-Injektionen (600 mg in den Monaten 1, 2, 4 und danach alle 2 Monate) randomisiert worden waren, erhielten die Behandlung für weitere 44 Wochen. Vor der Randomisierung erhielten 63%, 13% und 24% der Patienten Rilpivirin plus Cabotegravir für 0 Wochen, 1 bis 24 Wochen bzw. > 24 Wochen.

Bei Baseline betrug das mediane Alter der Patienten 42 Jahre, 27% waren weiblich, 27% waren nicht-weiß, 4% waren ≥ 65 Jahre alt und 6% hatten eine CD4+-Zellzahl von weniger als 350 Zellen/mm<sup>3</sup>; diese Merkmale waren in allen Behandlungsarmen vergleichbar.

Der primäre Endpunkt in der Studie ATLAS-2M war der Anteil der Patienten mit einer Plasmaviruslast von HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/ml in Woche 48 (Snapshot-Algorithmus für die ITT-E-Population).

In der Studie ATLAS-2M war zweimonatliches Rilpivirin plus Cabotegravir monatlichem Cabotegravir und Rilpivirin in Bezug

auf den Anteil der Patienten mit einer Plasmaviruslast von HIV-1-RNA  $\geq$  50 Kopien/ml (1,7 % bzw. 1,0 %) in Woche 48 nicht unterlegen. Die adjustierte Behandlungsdifferenz zwischen zweimonatlichem und monatlichem Cabotegravir plus Rilpivirin (0,8; 95 %-KI: -0,6; 2,2) erfüllte das Kriterium der Nicht-unterlegenheit (obere Grenze des 95 %-KI unter 4 %).

Siehe Tabelle 10 und Tabelle 11

In der Studie ATLAS-2M waren die Behandlungsdifferenzen hinsichtlich des primären Endpunkts nach Baseline-Kriterien (CD4+-Lymphozytenzahl, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, BMI, Alter und vorherige Exposition gegenüber Cabotegravir/Rilpivirin) klinisch nicht bedeutend.

Die Wirksamkeitsergebnisse in Woche 96 waren vergleichbar mit den Ergebnissen des primären Endpunkts in Woche 48. Rilpivirin plus Cabotegravir-Injektionen, die zweimonatlich angewendet werden, sind gegenüber Rilpivirin und Cabotegravir, die monatlich angewendet werden, nicht unterlegen. Der Anteil der Teilnehmer mit einer Plasma-HIV-1-RNA  $\geq$  50 Kopien/ml in Woche 96 unter Rilpivirin plus Cabotegravir zweimonatlich (n = 522) und Rilpivirin plus Cabotegravir monatlich (n = 523) betrug 2,1 % bzw. 1,1 % (adjustierte Behandlungsdifferenz zwischen Rilpivirin plus Cabotegravir zweimonatlich und monatlich [1,0; 95 %-KI: -0,6; 2,5]). Der Anteil der Teilnehmer mit einer Plasma-HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml in Woche 96 unter Rilpivirin plus Cabotegravir zweimonatlich und Rilpivirin plus Cabotegravir monatlich betrug 91 % bzw. 90,2 % (adjustierte Behandlungsdifferenz zwischen Rilpivirin plus Cabotegravir zweimonatlich und monatlich [0,8; 95 %-KI: -2,8; 4,3]).

Die Wirksamkeitsergebnisse in Woche 152 waren vergleichbar mit den Ergebnissen des primären Endpunkts in Woche 48 und in Woche 96. Rilpivirin plus Cabotegravir-Injektionen, die zweimonatlich angewendet werden, sind gegenüber Rilpivirin und Cabotegravir, die monatlich angewendet werden, nicht unterlegen. In einer ITT-Analyse betrug der Anteil der Teilnehmer mit einer Plasma-HIV-1-RNA  $\geq$  50 Kopien/ml in Woche 152 unter Rilpivirin plus Cabotegravir zweimonatlich (n = 522) und Rilpivirin plus Cabotegravir monatlich (n = 523) 2,7 % bzw. 1,0 % (adjustierte Behandlungsdifferenz zwischen Rilpivirin plus Cabotegravir zweimonatlich und monatlich [1,7; 95 %-KI: 0,1; 3,3]). In einer ITT-Analyse betrug der Anteil der Teilnehmer mit einer Plasma-HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml in Woche 152 unter Rilpivirin plus Cabotegravir zweimonatlich und Rilpivirin plus Cabotegravir monatlich 87 % bzw. 86 % (adjustierte Behandlungsdifferenz zwischen Rilpivirin plus Cabotegravir zweimonatlich und monatlich [1,5; 95 %-KI: -2,6; 5,6]).

**Posthoc-Analysen**

Multivariable Analysen der gepoolten Phase-III-Studien (ATLAS über 96 Wochen, FLAIR über 124 Wochen, ATLAS-2M über 152 Wochen) untersuchten den Einfluss verschiedener Faktoren auf das CVF-Risiko. Die Analyse der Ausgangsfaktoren (Baseline Factors Analysis, BFA) untersuchte die Baseline-Merkmale des Virus und der Studienteilnehmer

**Tabelle 10 Virologische Ergebnisse der randomisierten Behandlung in der Studie ATLAS-2M in Woche 48 (Snapshot-Analyse)**

	<b>Zweimonatliche Injektion (Q8W)</b>	<b>Monatliche Injektion (Q4W)</b>
	<b>N = 522 (%)</b>	<b>N = 523 (%)</b>
<b>HIV-1-RNA <math>\geq</math> 50 Kopien/ml†</b>	9 (1,7)	5 (1,0)
Behandlungsdifferenz, % (95 %-KI)*	0,8 (-0,6, 2,2)	
<b>HIV-1-RNA &lt; 50 Kopien/ml</b>	492 (94,3)	489 (93,5)
Behandlungsdifferenz, % (95 %-KI)*	0,8 (-2,1, 3,7)	
<b>Keine virologischen Daten im Untersuchungszeitraum in Woche 48</b>	21 (4,0)	29 (5,5)
Gründe:		
Abbruch der Studie aufgrund von unerwünschtem Ereignis oder Tod	9 (1,7)	13 (2,5)
Abbruch der Studie aus anderen Gründen	12 (2,3)	16 (3,1)
Fehlende Daten im Untersuchungszeitraum, aber weiterhin in der Studie	0	0

\* Adjustiert nach Baseline-Stratifizierungsfaktoren.

† Umfasst Patienten, die die Studie wegen mangelnder Wirksamkeit abgebrochen haben und die abgebrochen haben, während sie nicht virussupprimiert waren.

N = Anzahl der Patienten in jeder Behandlungsgruppe, KI = Konfidenzintervall, CAR = aktuelle anti-retrovirale Therapie.

**Tabelle 11 Anteil der Patienten mit einer Plasmaviruslast von HIV-1-RNA  $\geq$  50 Kopien/ml in der Studie ATLAS-2M in Woche 48 für wichtige Ausgangsfaktoren (Snapshot-Ergebnisse)**

<b>Ausgangsfaktor</b>		<b>Anzahl der HIV-1-RNA <math>\geq</math> 50 Kopien/ml/Insgesamt bewertet (%)</b>	
		<b>Zweimonatliche Injektion (Q8W)</b>	<b>Monatliche Injektion (Q4W)</b>
<b>CD4+-Zellzahl bei Baseline (Zellen/mm<sup>3</sup>)</b>	< 350	1/35 (2,9)	1/27 (3,7)
	350 bis < 500	1/96 (1,0)	0/89
	$\geq$ 500	7/391 (1,8)	4/407 (1,0)
<b>Geschlecht</b>	Männlich	4/385 (1,0)	5/380 (1,3)
	Weiblich	5/137 (3,5)	0/143
<b>Ethnische Zugehörigkeit</b>	Weiß	5/370 (1,4)	5/393 (1,3)
	Nicht-Weiß	4/152 (2,6)	0/130
	Schwarz/Afro-amerikanisch	4/101 (4,0)	0/90
	Nicht-Schwarz/Afro-amerikanisch	5/421 (1,2)	5/421 (1,2)
<b>BMI</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>Alter (in Jahren)</b>	< 35	4/137 (2,9)	1/145 (0,7)
	35 bis < 50	3/242 (1,2)	2/239 (0,8)
	$\geq$ 50	2/143 (1,4)	2/139 (1,4)
<b>Vorherige Exposition gegenüber CAB/RPV</b>	Keine	5/327 (1,5)	5/327 (1,5)
	1–24 Wochen	3/69 (4,3)	0/68
	> 24 Wochen	1/126 (0,8)	0/128

BMI = Body-Mass-Index, CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin

und das Dosierungsschema; die multivariable Analyse (MVA) umfasste die Faktoren bei Baseline und beinhaltete die prognostizierten Plasmakonzentrationen nach Baseline für das bestätigte virologische Versagen (CVF) unter Verwendung eines Regressionsmodells mit einem variablen Auswahlverfahren. Nach insgesamt 4 291 Personenjahren betrug die nicht adjustierte CVF-Inzidenzrate 0,54 pro 100 Personenjahre; es wurden 23 Fälle von

CVF berichtet (1,4 % von 1 651 Personen in diesen Studien).

Die BFA zeigte, dass Rilpivirin-Resistenzmutationen (Inzidenzratenverhältnis IRR = 21,65; p < 0,0001), HIV-1-Subtyp A6/A1 (IRR = 12,87; p < 0,0001) und Body-Mass-Index (IRR = 1,09 pro Einheitsanstieg; p = 0,04; IRR = 3,97 von  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>; p = 0,01) mit CVF assoziiert waren. Andere Variablen einschließlich Q4W- oder Q8W-

Dosierung, weibliches Geschlecht oder CAB/ INSTI-Resistenzmutationen wiesen keine signifikante Assoziation mit CVF auf. Eine Kombination von mindestens 2 der folgenden Schlüsselfaktoren bei Baseline war mit einem erhöhten Risiko für ein CVF verbunden: Rilpivirin-Resistenz assoziierte Mutationen, HIV-1-Subtyp A6/A1 oder BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> (Tabelle 12).

Siehe Tabelle 12

Bei Patienten mit mindestens zwei dieser Risikofaktoren war der Anteil der Patienten, die eine CVF aufwiesen, höher als bei Patienten ohne oder mit nur einem Risikofaktor, wobei CVF bei 6/24 Patienten [25,0 %; 95 % KI (9,8 %; 46,7 %)], die mit dem zwei-monatigen Dosierungsschema behandelt wurden, und bei 5/33 Patienten [15,2 %; 95 % KI (5,1 %; 31,9 %)], die mit dem monatlichen Dosierungsschema behandelt wurden, festgestellt wurde.

**Orale Therapie mit anderen ART zur Überbrückung**

In einer retrospektiven Analyse gepoolter Daten aus 3 klinischen Studien (FLAIR, ATLAS-2M und LATTE-2/Studie 200056) wurden 29 Probanden eingeschlossen, die eine orale Therapie zur Überbrückung für eine mediane Dauer von 59 Tagen (25. und 75. Perzentil 53-135) mit anderen ART als Rilpivirin plus Cabotegravir (alternative orale Therapie zur Überbrückung) während der Behandlung mit REKAMBYS plus langwirkenden (LA) intramuskulären (IM) Cabotegravir-Injektionen erhielten. Das mediane Alter der Studienteilnehmer betrug 32 Jahre, 14 % waren weiblich, 31 % waren nicht-weiß, 97 % erhielten ein Integrase Inhibitor (INI)-basiertes Regime für eine alternative orale Therapie zur Überbrückung, 41 % erhielten einen NNRTI als Teil ihres alternativen oralen Überbrückungsregimes (einschließlich Rilpivirin in 11/12 Fällen) und 62 % erhielten einen NRTI. Drei Studienteilnehmer zogen sich während oder kurz nach der oralen Therapie zur Überbrückung aus nicht-sicherheitsrelevanten Gründen zurück. Die Mehrheit ( $\geq 96$  %) der Studienteilnehmer hielt eine

**Tabelle 12 Virologische Ergebnisse bei Vorliegen von wichtigen Ausgangsfaktoren für Rilpivirin-Resistenz-Mutationen, HIV-1 Subtyp A6/A1<sup>1</sup> und BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>**

Ausgangsfaktor (Anzahl)	Virologische Erfolge <sup>2</sup>	Bestätigtes virologisches Versagen (%) <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>Insgesamt</b> (95 % Konfidenzintervall)	1 231/1 431 (86/0) (84,1 %; 87,8 %)	23/1 431 (1,6) <sup>6</sup> (1,0 %; 2,4 %)

- HIV-1-Subtyp A1- oder A6-Klassifikation basierend auf der Los Alamos HIV-Sequenzdatenbank (Juni 2020).
- Basierend auf dem FDA-Snapshot-Algorithmus von RNA < 50 Kopien/ml in Woche 48 für ATLAS, in Woche 124 für FLAIR, in Woche 152 für ATLAS-2M.
- Definiert als zwei aufeinanderfolgende Messungen von HIV-RNA  $\geq 200$  Kopien/ml.
- Positiver prädiktiver Wert (PPV) < 1 %; Negativer prädiktiver Wert (NPV) 98,5 %; Sensitivität 34,8 %; Spezifität 71,9 %.
- PPV 19,3 %; NPV 99,1 %; Sensitivität 47,8 %; Spezifität 96,7 %.
- Analyse-Datensatz mit allen nicht fehlenden Kovariaten für die Ausgangsfaktoren (von insgesamt 1 651 Personen).

virologische Suppression aufrecht (Plasma HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml). Während der Überbrückung mit alternativen oralen Therapien und während des Zeitraums nach alternativer oraler Therapie zur Überbrückung (bis zu 2 REKAMBYS plus Cabotegravir Injektionen nach oraler Überbrückung) wurden keine Fälle von CVF (bestätigte Plasma HIV 1 RNA  $\geq 200$  Kopien/ml) beobachtet.

**Kinder und Jugendliche**

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für REKAMBYS zur Injektion eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung von HIV-1-Infektionen gewährt.

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von REKAMBYS wurden an gesunden und HIV-1-infizierten erwachsenen Studienteilnehmern untersucht.

Siehe Tabelle 13

**Resorption**

Die Depot-Injektion von Rilpivirin zeigt eine Resorptionsraten-begrenzte Kinetik (d. h. Flip-Flop-Pharmakokinetik), die aus der langsamen Resorption aus dem Gluteus-Muskel in den systemischen Kreislauf resultiert und zu anhaltenden Plasmakonzentrationen von Rilpivirin führt.

Nach einer einzigen intramuskulären Dosis sind die Plasmakonzentrationen von Rilpivirin am ersten Tag nachweisbar und steigen allmählich an, die maximale Plasmakonzentration wird nach einem Median von 3–4 Tagen erreicht. Rilpivirin wurde nach Anwendung einer Einzeldosis REKAMBYS bis zu 52 Wochen oder länger im Plasma nachgewiesen. Nach 1 Jahr monatlicher oder zweimonatlicher Injektionen werden etwa 80 % der pharmakokinetischen Verfügbarkeit im Steady-State von Rilpivirin erreicht.

Die Verfügbarkeit von Rilpivirin im Plasma steigt im Verhältnis oder etwas weniger als im Verhältnis zur Dosis nach einmaligen und

**Tabelle 13 Populationspharmakokinetische Parameter nach einmal täglich oral eingenommenem Rilpivirin und nach der Einleitung von monatlichen oder zweimonatlichen fortgesetzten intramuskulären Injektionen von REKAMBYS**

Dosierungsphase	Dosierungsschema	Geometrisches Mittel (5.; 95. Perzentil)		
		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)
Orale Einleitungsphase (Lead-in) <sup>c</sup>	25 mg einmal täglich	2 083 (1 125; 3 748)	116 (48,6; 244)	79,4 (31,8; 177)
Initiierungsinjektion <sup>a,d</sup>	900 mg i. m. Anfangsdosis	44 842 (21 712; 87 575)	144 (93,9; 221)	41,9 (21,7; 78,9)
Monatliche Injektion <sup>a,e</sup>	600 mg i. m. monatlich	68 324 (39 042; 118 111)	121 (68,1; 210)	85,8 (49,6; 147)
Zweimonatliche Injektion <sup>a,e</sup>	900 mg i. m. alle zwei Monate	132 450 (76 638; 221 783)	138 (80,6; 228)	68,9 (38,0; 119)

<sup>a</sup> Basierend auf individuellen Post-hoc-Schätzungen aus dem pharmakokinetischen Modell der Rilpivirin-i. m.-Population (gepoolte Daten der Studien FLAIR, ATLAS und ATLAS-2M).  
<sup>b</sup> tau ist das Dosierungsintervall: 24 Stunden für orale; 1 oder 2 Monate für monatliche oder zweimonatliche i. m. Injektionen.  
<sup>c</sup> Für orales Rilpivirin repräsentiert C<sub>tau</sub> die beobachteten gepoolten Daten der Studien FLAIR, ATLAS und ATLAS-2M, AUC<sub>(0-tau)</sub> und C<sub>max</sub> repräsentieren pharmakokinetische Daten aus Phase-III-Studien mit oralem Rilpivirin.  
<sup>d</sup> Bei Anwendung mit oraler Einleitung spiegelt die C<sub>max</sub> der Initiierungsinjektion in erster Linie die orale Dosierung wider, da die erste Injektion am selben Tag wie die letzte orale Dosis angewendet wurde. Bei Anwendung ohne orale Einleitung (direkt mit Injektion, n = 110) betrug der beobachtete geometrische Mittelwert (5.; 95. Perzentil) der C<sub>max</sub> von Rilpivirin (1 Woche nach der Initiierungsinjektion) 68,0 ng/ml (27,5; 220) und die C<sub>tau</sub> 48,9 ng/ml (17,7; 138).  
<sup>e</sup> Daten der Woche 48.

wiederholten intramuskulären Injektionen mit Dosen zwischen 300 mg und 1.200 mg.

#### Verteilung

Rilpivirin wird *in vitro* zu etwa 99,7 % an Plasmaproteine gebunden, vornehmlich an Albumin. Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse wurde das typische scheinbare Volumen des zentralen Kompartiments (V<sub>c</sub>/F) für Rilpivirin nach intramuskulärer Anwendung auf 132 l geschätzt, was eine mäßige Verteilung im peripheren Gewebe widerspiegelt.

Rilpivirin ist im Liquor (CSF) nachweisbar. Bei HIV-1-infizierten Studienteilnehmern, die ein Behandlungsschema bestehend aus Rilpivirin- und Cabotegravir-Injektionen erhielten, betrug das mediane Rilpivirin-Konzentrationsverhältnis von Liquor zu Plasma (n = 16) 1,07 bis 1,32 % (Bereich: nicht quantifizierbar bis 1,69 %). In Übereinstimmung mit den therapeutischen Rilpivirin-Konzentrationen im Liquor betrug die HIV-1-RNA im Liquor (n = 16) < 50 Kopien/ml bei 100 % und < 2 Kopien/ml bei 15/16 (94 %) der Patienten. Zum selben Zeitpunkt betrug die HIV-1-RNA im Plasma (n = 18) < 50 Kopien/ml bei 100 % und < 2 Kopien/ml bei 12/18 (66,7 %) der Patienten.

#### Biotransformation

*In-vitro*-Experimente weisen darauf hin, dass Rilpivirin hauptsächlich oxidativ über das Cytochrom-P450-(CYP)3A-System metabolisiert wird.

#### Elimination

Die mittlere scheinbare Halbwertszeit von Rilpivirin nach der Anwendung von REKAMBYS ist durch die Resorptionsrate begrenzt und wurde auf 13–28 Wochen geschätzt.

Die scheinbare Plasma-Clearance (CL/F) von Rilpivirin wurde auf 5,08 l/Std. geschätzt.

Nach Anwendung einer oralen Einzeldosis von <sup>14</sup>C-Rilpivirin konnten durchschnittlich 85 % der Radioaktivität in den Fäzes und 6,1 % im Urin gefunden werden. In den Fäzes lag der Anteil des unveränderten Rilpivirin bei durchschnittlich 25 % der angewendeten Dosis. Im Urin wurden lediglich Spuren von unverändertem Rilpivirin (< 1 % der Dosis) festgestellt.

#### Besondere Patientengruppen

##### **Geschlecht**

Es wurden in Hinblick auf die Verfügbarkeit von Rilpivirin keine klinisch relevanten Unterschiede nach intramuskulärer (i. m.) Anwendung zwischen Männern und Frauen beobachtet.

##### **Ethnische Zugehörigkeit**

Es wurden keine klinisch relevanten Auswirkungen der ethnischen Zugehörigkeit auf die Verfügbarkeit von Rilpivirin nach intramuskulärer Anwendung beobachtet.

##### **BMI**

Es wurden keine klinisch relevanten Auswirkungen des BMI auf die Verfügbarkeit von Rilpivirin nach intramuskulärer Anwendung beobachtet.

##### **Ältere Patienten**

Es wurden keine klinisch relevanten Auswirkungen des Alters auf die Verfügbarkeit

von Rilpivirin nach intramuskulärer Anwendung beobachtet. Zu Patienten, die älter als 65 Jahre sind, liegen nur begrenzte pharmakokinetische Daten für Rilpivirin vor.

##### **Nierenfunktionsstörung**

Die Pharmakokinetik von Rilpivirin wurde bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung nicht untersucht. Die Ausscheidung von Rilpivirin über die Nieren ist vernachlässigbar. Für Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz sollte REKAMBYS mit Vorsicht angewendet werden, da die Plasmakonzentrationen aufgrund der veränderten Resorption, Verteilung und/oder Metabolisierung des Wirkstoffes, die sich aus der Nierendysfunktion ergeben, erhöht sein können. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz sollte die Kombination von REKAMBYS mit einem starken CYP3A-Inhibitor nur angewendet werden, wenn der Nutzen die Risiken überwiegt. Da Rilpivirin in hohem Maße plasmaproteingebunden vorliegt, ist es unwahrscheinlich, dass der Wirkstoff durch Hämodialyse oder Peritonealdialyse erheblich eliminiert wird (siehe Abschnitt 4.2).

##### **Leberfunktionsstörung**

Rilpivirin wird hauptsächlich über die Leber metabolisiert und eliminiert. In einer Studie, in der 8 Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse A) mit 8 passenden Kontrollen und 8 Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse B) mit 8 passenden Kontrollen verglichen wurden, war die Verfügbarkeit von oralem Rilpivirin bei mehrfacher Gabe bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung 47 % und bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung 5 % höher. Jedoch kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei mäßiger Leberfunktionsstörung die Verfügbarkeit von pharmakologisch aktivem, ungebundenen Rilpivirin signifikant erhöht ist. Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion wird keine Dosisanpassung empfohlen, es wird jedoch zur Vorsicht geraten. REKAMBYS wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse C) nicht untersucht. Deshalb wird REKAMBYS für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

##### **Patienten mit Hepatitis-B-/Hepatitis-C-Koinfektion**

Eine populationspezifische pharmakokinetische Analyse ergab, dass eine Koinfektion mit dem Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Virus keine klinisch relevante Auswirkung auf die Verfügbarkeit von Rilpivirin nach oraler Anwendung hat.

##### **Kinder und Jugendliche**

Die Pharmakokinetik von Rilpivirin bei Kindern und Jugendlichen im Alter von < 18 Jahren wurde mit REKAMBYS nicht untersucht.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Alle Studien wurden mit Rilpivirin zur oralen Anwendung durchgeführt mit Ausnahme der Studien zur lokalen Verträglichkeit von REKAMBYS-Injektionen.

#### Toxizität bei wiederholter Gabe

Bei Nagern wurde Lebertoxizität beobachtet, die mit einer Induktion von Leberenzymen verbunden war. Bei Hunden wurden Cholestase-ähnliche Effekte beobachtet.

#### Reproduktionstoxikologische Studien

Tierexperimentelle Studien haben keine Hinweise auf relevante embryonale oder fetale Toxizität oder eine Wirkung auf die Fortpflanzungsfunktion ergeben. Es zeigte sich keine Teratogenität von oralem Rilpivirin bei Ratten und Kaninchen. Die Verfügbarkeit mit den embryo-fetalen No-Observed-Adverse-Effect-Levels (NOAEL) bei Ratten und Kaninchen war  $\geq 12$ - bzw.  $\geq 57$ -fach höher als die Verfügbarkeit bei Menschen bei der maximalen empfohlenen Dosis von 25 mg einmal täglich bei HIV-1-infizierten Patienten bzw. der intramuskulären Injektion mit einer Dosis von 600 mg oder 900 mg Rilpivirin als Depot-Injektionssuspension.

#### Karzinogenität und Mutagenität

Das karzinogene Potenzial von Rilpivirin wurde mittels oraler Anwendung über Sonden an Mäuse und Ratten über bis zu 104 Wochen untersucht. Bei den niedrigsten in den Karzinogenitätsstudien getesteten Dosen betrug die systemische Verfügbarkeit von Rilpivirin (auf Grundlage der AUC) bezogen auf die beim Menschen beobachtete Verfügbarkeit mit der maximalen empfohlenen Dosis (25 mg einmal täglich) bei HIV-1-infizierten Patienten bzw. der intramuskulären Injektion mit einer Dosis von 600 mg oder 900 mg Rilpivirin als Depot-Injektionssuspension das  $\geq 17$ -fache (Mäuse) und  $\geq 2$ -fache (Ratten). Bei Ratten kam es nicht zu behandlungsbedingten Neoplasien. Bei Mäusen induzierte Rilpivirin hepatozelluläre Neoplasien sowohl bei Männchen als auch bei Weibchen. Die beobachteten hepatozellulären Befunde bei Mäusen könnten nagerspezifisch sein.

Rilpivirin wurde sowohl im *In-vitro*-Ames-Reverse-Mutations-Test als auch im *In-vitro*-Maus-Lymphom-Klastogenitätstest negativ getestet, und zwar sowohl mit als auch ohne Zugabe eines Stoffwechsellaktierungssystems. Rilpivirin induzierte *in vivo* im Mikronukleustest bei Mäusen keine Chromosomenschädigung.

#### Lokale Verträglichkeit von REKAMBYS

Nach langfristiger wiederholter intramuskulärer Anwendung von REKAMBYS bei Hunden und Minischweinen wurde ein leichtes, kurzzeitiges (d. h. 1–4 Tage bei Minischweinen) Erythem beobachtet, und bei der Nekropsie wurden weiße Ablagerungen an den Injektionsstellen festgestellt, begleitet von einer Schwellung und Verfärbung der drainierenden Lymphknoten. Die mikroskopische Untersuchung zeigte eine Makrophageninfiltration und eosinophile Ablagerungen an den Injektionsstellen. Eine Makrophagen-Infiltrationsreaktion wurde auch in den drainierenden/regionalen Lymphknoten festgestellt. Diese Befunde wurden eher als Reaktion auf das abgelagerte Material denn als Manifestation einer lokalen Irritation betrachtet.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Poloxamer 338  
Citronensäure-Monohydrat  
Glucose-Monohydrat  
Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O  
Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts und Sicherstellung der Isotonie)  
Wasser für Injektionszwecke.

### 6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln oder Verdünnungsmitteln gemischt werden.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Die chemische und physikalische Stabilität wurde für 6 Stunden bei 25 °C nachgewiesen.

Nachdem die Suspension in die Spritze aufgezogen wurde, sollte die Injektion so schnell wie möglich angewendet werden, kann aber bis zu 2 Stunden in der Spritze verbleiben. Wenn 2 Stunden überschritten werden, müssen das Arzneimittel, die Spritze und die Nadel entsorgt werden.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).  
Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche sollte vor der Anwendung auf Raumtemperatur (nicht über 25 °C) gebracht werden. Die Durchstechflasche kann bis zu 6 Stunden bei Raumtemperatur im Umkarton bleiben; nicht wieder in den Kühlschrank stellen. Wird die Durchstechflasche nicht innerhalb von 6 Stunden verwendet, muss sie entsorgt werden (siehe Abschnitt 6.3).

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Glas-Durchstechflasche, Typ I.

#### 600 mg-Packung

Jede Packung enthält eine klare 4-ml-Durchstechflasche aus Glas mit einem Stopfen aus Butyl-Elastomer und einem Aluminium-Deckel mit Kunststoff-Flip-Off-Verschluss, 1 Spritze (0,2 ml-Graduierung), 1 Adapter für die Durchstechflasche und 1 Injektionsnadel (23 Gauge, 1½ Zoll).

#### 900 mg-Packung

Jede Packung enthält eine klare 4-ml-Durchstechflasche aus Glas mit einem Stopfen aus Butyl-Elastomer und einem Aluminium-Deckel mit Kunststoff-Flip-Off-Verschluss, 1 Spritze (0,2 ml-Graduierung), 1 Adapter für die Durchstechflasche und 1 Injektionsnadel (23 Gauge, 1½ Zoll).

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Die vollständige Anweisung für die Anwendung und die Handhabung von REKAMBYS

finden Sie in der Gebrauchsinformation (siehe Hinweise zur Handhabung).

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

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

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:  
17. Dezember 2020

## 10. STAND DER INFORMATION

Juni 2023

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

## 12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

ViiV Healthcare GmbH  
Prinzregentenplatz 9  
81675 München  
Service Tel.: 0800 4 52 96 22  
Service Fax: 0800 4 52 96 23  
E-Mail: [viiv.med.info@viivhealthcare.com](mailto:viiv.med.info@viivhealthcare.com)  
<http://www.viivhealthcare.com>

## 13. PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND

REKAMBYS® 900 mg Depot-Injektionssuspension: Durchstechflasche mit 3 ml Suspension

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt