

REKAMBY[®]
(rilpivirina)

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Suspensão Injetável de Liberação
Prolongada

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Rekambys®

rilpivirina

suspensão injetável de liberação prolongada

APRESENTAÇÕES

Embalagem com frasco-ampola de 2 mL (600 mg):

Cada embalagem contém 1 frasco-ampola com 2 mL de suspensão injetável de liberação prolongada (300 mg/mL).

Embalagem com frasco-ampola de 3 mL (900 mg):

Cada embalagem contém 1 frasco-ampola com 3 mL de suspensão injetável de liberação prolongada (300 mg/mL).

USO INTRAMUSCULAR

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Excipientes: ácido cítrico monoidratado, glicose monoidratada, poloxaleno, fosfato de sódio monobásico, hidróxido de sódio e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

REKAMBYS® é indicado, em combinação com cabotegravir injetável, para o tratamento da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1) em adultos com supressão virológica (RNA de HIV-1 < 50 cópias/mL), que estejam em um regime antirretroviral estável, sem evidência de falha virológica ou resistência conhecida ou suspeita à rilpivirina, ao cabotegravir, a medicamentos das classes de inibidores da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo ou inibidores da integrase (vide “3. Características farmacológicas”).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Dosagem mensal

Pacientes infectados por HIV-1 virologicamente suprimidos

A eficácia de rilpivirina mais cabotegravir injetável foi avaliada em dois estudos de Fase 3, randomizados, multicêntricos, controlados ativamente, braço paralelo, aberto, de não-inferioridade, FLAIR (201584) e ATLAS (201585). A análise primária foi conduzida após todos os pacientes completarem a visita na Semana 48 ou descontinuarem o estudo prematuramente.

No estudo FLAIR, 629 pacientes infectados por HIV-1, sem tratamento antirretroviral (TARV-*virgens* de tratamento), receberam por 20 semanas um regime com dolutegravir, um inibidor de integrase (INI) (dolutegravir / abacavir / lamivudina ou dolutegravir + 2 outros inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo se pacientes eram HLA-B*5701 positivos). Os pacientes que foram virológicamente suprimidos (RNA de HIV-1 < 50 cópias/mL, n = 566) foram então randomizados (1:1) para receber um regime de rilpivirina mais cabotegravir ou permanecer no regime antirretroviral atual (CAR). Os pacientes randomizados para receber o regime de rilpivirina mais cabotegravir, iniciaram o tratamento com administração oral com comprimido de rilpivirina (25 mg) uma vez ao dia mais um comprimido de cabotegravir (30 mg) por pelo menos 4 semanas, seguido de tratamento com injeções de rilpivirina (Mês 1: injeção de 900 mg, Mês 2 em diante: injeção de 600 mg) mais injeções de cabotegravir (Mês 1: 600 mg, Mês 2 em diante: injeção de 400 mg), mensalmente, por até 96 semanas.

No estudo ATLAS, 616 pacientes infectados por HIV-1, tratados com terapia antirretroviral (TARV) e virológicamente suprimidos (por pelo menos 6 meses) (RNA de HIV-1 < 50 cópias/mL) foram randomizados (1:1) e receberam o regime de rilpivirina mais cabotegravir ou permaneceram no atual regime de terapia antirretroviral (CAR). Os pacientes randomizados para receber o regime de rilpivirina mais cabotegravir iniciaram o tratamento com a introdução de dose oral com comprimido de rilpivirina (25 mg) mais comprimido de cabotegravir (30 mg) uma vez ao dia por pelo menos 4 semanas, seguido por tratamento com rilpivirina injetável (Mês 1: injeção de 900 mg. Mês 2 em diante: injeção de 600 mg) mais cabotegravir injetável (Mês 1: 600 mg, Mês 2 em diante: injeção de 400 mg), mensalmente, por mais 44 semanas. No estudo ATLAS, 50%, 17% e 33% dos pacientes receberam um ITRNN (Inibidor da Transcriptase Reversa Não análogo de Nucleosídeo), IP (Inibidor de Protease) ou INI (Inibidor de Integrase), respectivamente, como sua terceira classe de agente de tratamento na linha de base antes da randomização e isso foi semelhante entre os braços de tratamento.

No início do estudo, na análise agrupada, no braço rilpivirina mais cabotegravir a idade média dos pacientes era de 38 anos, 27% eram mulheres, 73% eram brancos, 18% eram negros, 6% eram asiáticos, 3% eram de outras etnias e 7% tinham contagem de células CD4+ inferior a 350 células por mm³; essas características foram semelhantes entre os braços de tratamento.

O desfecho primário de ambos os estudos foi a proporção de pacientes com RNA de HIV-1 ≥ 50 cópias/mL na Semana 48 (algoritmo instantâneo para a população ITT-E).

Em uma análise agrupada dos dois estudos, FLAIR e ATLAS, a rilpivirina mais cabotegravir foram não-inferiores ao CAR na proporção de pacientes com RNA de HIV-1 plasmático ≥ 50 cópias/mL (1,9% e 1,7%, respectivamente) na Semana 48. A diferença ajustada no tratamento entre rilpivirina mais cabotegravir e CAR (0,2; IC 95%: -1,4, 1,7) atendeu ao critério de não-inferioridade (limite superior do IC 95% abaixo de 4%). Além disso, a rilpivirina mais cabotegravir foram não-inferiores ao CAR na proporção de pacientes com RNA de HIV-1 plasmático < 50 cópias/mL (93,1% e 94,4%, respectivamente) na Semana

48. A diferença ajustada no tratamento entre rilpivirina mais cabotegravir e CAR (-1,4; IC 95%: -4,1, 1,4) para a análise agrupada atendeu aos critérios de não-inferioridade (limite inferior do IC 95% maior que -10% [vide Tabela 1]).

Os resultados de não-inferioridade estabelecidos nos estudos FLAIR e ATLAS demonstraram que a duração da supressão virológica do RNA de HIV-1 antes do início da rilpivirina mais cabotegravir (ou seja, < 6 meses ou ≥ 6 meses) não afetou as taxas de resposta geral.

O desfecho primário e outros resultados na Semana 48, incluindo resultados por fatores-chave da linha de base, para os estudos FLAIR, ATLAS e dados agrupados são apresentados na Tabela 1 e Tabela 2.

Tabela 1: Resultados virológicos do tratamento randomizado nos estudos FLAIR e ATLAS e dados agrupados na Semana 48 (*snapshot analysis*^{*2})

	FLAIR		ATLAS		Dados agrupados	
	RPV+CA B N=283	CAR N=283	RPV+CAB N=308	CAR N=308	RPV+CA B N=591	CAR N=591
RNA de HIV-1 ≥ 50 cópias/mL [†] , (n%)	6 (2,1)	7 (2,5)	5 (1,6)	3 (1,0)	11 (1,9)	10 (1,7)
Diferença no tratamento % (IC 95%)*	-0,4 (-2,8; 2,1)		0,7 (-1,2; 2,5)		0,2 (-1,4; 1,7)	
RNA de HIV-1 < 50 cópias/mL, (n%)	265 (93,6)	264 (93,3)	285 (92,5)	294 (95,5)	550 (93,1)	558 (94,4)
Diferença no tratamento % (IC 95%)*	0,4 (-3,7; 4,5)		-3,0 (-6,7; 0,7)		-1,4 (-4,1; 1,4)	
Sem dados virológicos na Semana 48, (n%)	12 (4,2)	12 (4,2)	18 (5,8)	11 (3,6)	30 (5,1)	23 (3,9)
Razões						
Descontinuado do estudo/do medicamento do estudo devido a reações adversas ou óbito, (n%)	8 (2,8)	2 (0,7)	11 (3,6)	5 (1,6)	19 (3,2)	7 (1,2)

Descontinuado do estudo/do medicamento do estudo por outras razões, (n%)	4 (1,4)	10 (3,5)	7 (2,3)	6 (1,9)	11 (1,9)	16 (2,7)
Dados ausentes durante a janela, mas em estudo, (n%)	0	0	0	0	0	0

* Ajustado para fatores de estratificação na linha de base.

*² A abordagem Snapshot, ou análise Snapshot, é um termo definido pela FDA no Apêndice A do Guia: *Guidance for Industry: Human Immunodeficiency Virus-1 Infection: Developing Antiretroviral Drugs for Treatment, November 2015 Clinical/Antimicrobial Revision 1*.

† Inclui pacientes que descontinuaram por falta de eficácia, descontinuaram enquanto não suprimidos.

N = Número de pacientes em cada grupo de tratamento, IC = Intervalo de Confiança, CAR = regime antiviral atual.

RPV = rilpivirina.

CAB = cabotegravir.

Tabela 2: Proporção de pacientes com RNA de HIV-1 plasmático ≥ 50 cópias/mL na Semana 48 - análise de subgrupo por fatores-chave de linha de base (snapshot outcomes*)

Fatores na linha de base		Dados agrupados dos estudos FLAIR e ATLAS	
		RPV + CAB N = 591 n/N (%)	CAR N = 591 n/N (%)
Linha de base CD4+ (células/mm³)	< 350	0/42	2/54 (3,7)
	≥ 350 a < 500	5/120 (4,2)	0/117
	≥ 500	6/429 (1,4)	8/420 (1,9)
Gênero	Masculino	6/429 (1,4)	9/423 (2,1)
	Feminino	5/162 (3,1)	1/168 (0,6)
Raça	Branca	9/430 (2,1)	7/408 (1,7)
	Negro Africano/Americano	2/109 (1,8)	3/133 (2,3)
	Asiática/Outra	0/52	0/48
IMC	< 30 kg/m ²	6/491 (1,2)	8/488 (1,6)
	≥ 30 kg/m ²	5/100 (5,0)	2/103 (1,9)
Idade (anos)	< 50	9/492 (1,8)	8/466 (1,7)
	≥ 50	2/99 (2,0)	2/125 (1,6)

Terapia antirretroviral basal na randomização	IP	1/51 (2,0)	0/54
	INI	6/385 (1,6)	9/382 (2,4)
	ITRNN	4/155 (2,6)	1/155 (0,6)

IMC = Índice de Massa Corporal, IP = Inibidor de Protease, INI = Inibidor de Integrase, ITRNN = Inibidor da Transcriptase Reversa Não análogo de Nucleosídeo.

* A abordagem Snapshot, ou análise Snapshot, é um termo definido pela FDA no Apêndice A do Guia: *Guidance for Industry: Human Immunodeficiency Virus-1 Infection: Developing Antiretroviral Drugs for Treatment, November 2015 Clinical/Antimicrobial Revision 1.*

Nos estudos FLAIR e ATLAS, as diferenças de tratamento entre as características basais (contagem de CD4+, gênero, idade, raça, IMC, classe de tratamento com terceiro agente basal) não foram clinicamente significativas.

Os pacientes nos estudos FLAIR e ATLAS foram suprimidos virologicamente antes do Dia 1 ou da entrada no estudo, respectivamente, e uma alteração clinicamente relevante na linha de base nas contagens de células CD4+ não foi observada.

Os pacientes que receberam rilpivirina mais cabotegravir injetáveis relataram uma melhora significativa na satisfação com o tratamento em comparação com a terapia antirretroviral oral diária. Quando medida pelo HIV-Questionário de Satisfação ao Tratamento (HIV-QST), a diferença na satisfação com o tratamento, por HIV-QSTc (mudança) no estudo FLAIR na Semana 48 foi +4,1 (IC 95%: 2,8, 5,5; $p < 0,001$) e HIV-QSTs (status) no estudo ATLAS na Semana 44 foi +5,7 (IC 95%: 4,37, 7,0; $p < 0,001$).

Semana 96 – Estudo FLAIR

No estudo FLAIR de 96 semanas, os resultados permaneceram consistentes com os resultados de 48 semanas. A proporção de indivíduos com RNA de HIV-1 ≥ 50 cópias/mL em rilpivirina mais cabotegravir ($n = 283$) e CAR ($n = 283$) foi de 3,2% e 3,2%, respectivamente (diferença de tratamento ajustada entre rilpivirina mais cabotegravir e CAR [0,0; IC 95%: -2,9, 2,9]). A proporção de indivíduos com RNA de HIV-1 plasmático < 50 cópias/mL em rilpivirina mais cabotegravir e CAR foi de 87% e 89%, respectivamente (diferença no tratamento ajustado entre rilpivirina mais cabotegravir e CAR [-2,8; IC 95%: -8,2, 2,5]).

Semana 124 FLAIR direto para injeção versus introdução oral

No estudo FLAIR, uma avaliação de segurança e eficácia foi realizada na Semana 124 para pacientes que fizeram um switch na Semana 100 de abacavir / dolutegravir / lamivudina para rilpivirina mais cabotegravir regime na Fase de Extensão, com e sem uma fase de introdução oral, criando um grupo de introdução oral e um grupo direto para injeção.

Na Semana 124, a proporção de indivíduos com RNA de HIV-1 ≥ 50 cópias/mL foi (1/111 [0,9%]) e (1/121 [0,8%]) para os grupos de injeção direta e introdução oral, respectivamente. As taxas de supressão virológica (HIV-1 RNA < 50 cópias/mL) foram semelhantes no grupo direto para injeção (110/111 [99,1%]) e no grupo de introdução oral (113/121 [93,4%]) .

Dosagem a cada 2 meses

Pacientes infectados por HIV-1 virologicamente suprimidos

A eficácia da rilpivirina administrada a cada 2 meses foi avaliada em um estudo de Fase 3b randomizado, multicêntrico, de braço paralelo, aberto, de não-inferioridade, ATLAS-2M (207966). A análise primária foi conduzida depois que todos os indivíduos completaram sua visita na Semana 48 ou descontinuaram o estudo prematuramente.

No estudo ATLAS-2M, 1045 indivíduos infectados por HIV-1, tratados com TARV e com supressão virológica foram randomizados (1:1) e receberam um regime de injeção de rilpivirina mais cabotegravir administrado a cada 2 meses ou mensalmente. Os indivíduos inicialmente em tratamento sem rilpivirina/cabotegravir receberam tratamento de introdução oral compreendendo um comprimido de rilpivirina (25 mg) mais um comprimido de cabotegravir (30 mg), diariamente, durante pelo menos 4 semanas. Os indivíduos randomizados para injeções mensais de rilpivirina (Mês 1: injeção de 900 mg, Mês 2 em diante: injeção de 600 mg) e injeções de cabotegravir (Mês 1: injeção de 600 mg, Mês 2 em diante: injeção de 400 mg) receberam tratamento adicional por 44 semanas. Os indivíduos randomizados para injeções de rilpivirina a cada 2 meses (injeção de 900 mg nos meses 1, 2, 4 e posteriormente a cada 2 meses) e injeções de cabotegravir (injeção de 600 mg nos meses 1, 2, 4 e posteriormente a cada 2 meses) receberam tratamento adicional por 44 semanas. Antes da randomização, 63%, 13% e 24% dos indivíduos receberam rilpivirina mais cabotegravir por 0 semanas, 1 a 24 semanas e > 24 semanas, respectivamente.

No início do estudo, a idade média dos indivíduos era de 42 anos, 27% eram mulheres, 27% não eram brancas e 6% tinham uma contagem de células CD4+ inferior a 350 células por mm³; essas características foram semelhantes entre os braços de tratamento.

O desfecho primário no estudo ATLAS-2M foi a proporção de indivíduos com um RNA de HIV-1 plasmático ≥ 50 cópias/mL na Semana 48 (*snapshot algorithm* para a população ITT-E). O desfecho primário e outros resultados da Semana 48, incluindo resultados por fatores principais de linha de base, para ATLAS-2M são apresentados na Tabela 3 e na Tabela 4.

No estudo ATLAS-2M, a rilpivirina mais cabotegravir administrados a cada 2 meses foi não-inferior à rilpivirina e cabotegravir administrada a cada mês na proporção de indivíduos com RNA de HIV-1 plasmático ≥ 50 cópias/mL (1,7% e 1,0%, respectivamente) na Semana 48. A diferença de tratamento

ajustada entre rilpivirina mais cabotegravir administrados a cada 2 meses e todos os meses (0,8; IC 95%: -0,6, 2,2) atendeu ao critério de não-inferioridade (limite superior do IC 95% abaixo de 4%).

Além disso, a rilpivirina mais cabotegravir administrados a cada 2 meses foram não-inferiores à rilpivirina mais cabotegravir administrados todos os meses na proporção de indivíduos com RNA de HIV-1 plasmático < 50 cópias/mL (94% e 93%, respectivamente) na Semana 48. A diferença no tratamento ajustado entre a rilpivirina mais cabotegravir administrados a cada 2 meses e mensalmente (0,8; IC 95%: -2,1, 3,7) atendeu aos critérios de não-inferioridade (limite inferior do IC 95% maior que -10%. [vide Tabela 3]).

Tabela 3: Resultados virológicos do tratamento randomizado do estudo ATLAS-2M na Semana 48 (snapshot analysis^{*2})

	Dosagem a cada 2 meses (Q8W)	Dosagem mensal (Q4W)
	N=522	N=523
RNA de HIV-1 ≥ 50 cópias/mL[†], n (%)	9 (1,7)	5 (1,0)
% de diferença de tratamento (IC 95%)*	0,8 (-0,6, 2,2)	
RNA de HIV-1 < 50 cópias/mL, n (%)	492 (94,3)	489 (93,5)
% de diferença de tratamento (IC 95%)*	0,8 (-2,1, 3,7)	
Sem dados virológicos na janela da Semana 48, n (%)	21 (4,0)	29 (5,5)
Razões:		
Estudo descontinuado devido a AE ou morte, n (%)	9 (1,7)	13 (2,5)
Estudo descontinuado devido a outras razões, n (%)	12 (2,3)	16 (3,1)
Em estudo, mas faltando dados na janela, n (%)	0	0

* Ajustado para fatores de estratificação na linha de base.

^{*2} A abordagem Snapshot, ou análise Snapshot, é um termo definido pela FDA no Apêndice A do Guia: *Guidance for Industry: Human Immunodeficiency Virus-1 Infection: Developing Antiretroviral Drugs for Treatment, November 2015 Clinical/Antimicrobial Revision 1*.

[†] Inclui indivíduos que descontinuaram por falta de eficácia, descontinuaram enquanto não estavam suprimidos.

N = Número de indivíduos em cada grupo de tratamento, CI = intervalo de confiança, CAR = regime antirretroviral atual.

Tabela 4: Proporção de indivíduos com RNA de HIV-1 plasmático ≥ 50 cópias/mL no estudo ATLAS-2M na Semana 48 – análise de subgrupos dos principais fatores de linha de base (*snapshot outcomes)**

Fatores na linha de base		Número de RNA de HIV-1 ≥ 50 cópias/mL / Total avaliado (%)	
		Dosagem a cada 2 meses (Q8W)	Dosagem mensal (Q4W)
Contagem de células CD4+ na linha de base (células/mm³)	< 350	1/35 (2,9)	1/27 (3,7)
	350 a < 500	1/96 (1,0)	0/89
	≥ 500	7/391 (1,8)	4/407 (1,0)
Gênero	Masculino	4/385 (1,0)	5/380 (1,3)
	Feminino	5/137 (3,5)	0/143
Raça	Branca	5/370 (1,4)	5/393 (1,3)
	Não Branca	4/152 (2,6)	0/130
	Negro / Afro-americano	4/101 (4,0)	0/90
	Não Negro / Afro-americano	5/421 (1,2)	5/421 (1,2)
IMC	< 30 kg/m ²	3/409 (0,7)	3/425 (0,7)
	≥ 30 kg/m ²	6/113 (5,3)	2/98 (2,0)
Idade (anos)	< 35	4/137 (2,9)	1/145 (0,7)
	35 a < 50	3/242 (1,2)	2/239 (0,8)
	> 50	2/143 (1,4)	2/139 (1,4)
Exposição prévia RPV/CAB	Nenhuma	5/327 (1,5)	5/327 (1,5)
	1 a 24 semanas	3/69 (4,3)	0/68
	> 24 semanas	1/126 (0,8)	0/128

IMC = Índice de Massa Corporal; RPV = rilpivirina; CAB = cabotegravir.

* A abordagem Snapshot, ou análise Snapshot, é um termo definido pela FDA no Apêndice A do Guia: *Guidance for Industry: Human Immunodeficiency Virus-1 Infection: Developing Antiretroviral Drugs for Treatment, November 2015 Clinical/Antimicrobial Revision 1.*

No estudo ATLAS-2M, as diferenças de tratamento no desfecho primário entre as características basais (contagem de linfócitos CD4+, gênero, raça, IMC, idade e exposição anterior à rilpivirina mais cabotegravir) não foram clinicamente significativas.

Semana 96 ATLAS-2M

Os resultados de eficácia na Semana 96 são consistentes com os resultados do desfecho primário na Semana 48. As injeções de rilpivirina mais cabotegravir administradas a cada 2 meses são não-inferiores à rilpivirina e cabotegravir administradas mensalmente. A proporção de indivíduos com RNA de HIV-1 plasmático $\geq$

50 cópias/mL na Semana 96 na dosagem de rilpivirina mais cabotegravir a cada 2 meses (n = 522) e dosagem mensal de rilpivirina mais cabotegravir (n = 523) foi de 2,1% e 1,1%, respectivamente (diferença de tratamento ajustada entre rilpivirina mais cabotegravir a cada 2 meses de dosagem e dosagem mensal [1,0; IC 95%: -0,6, 2,5]). A proporção de indivíduos com RNA de HIV-1 plasmático < 50 cópias/mL na Semana 96 na dosagem de rilpivirina mais cabotegravir a cada 2 meses e dosagem mensal de rilpivirina mais cabotegravir foi de 91,0% e 90,2%, respectivamente (diferença de tratamento ajustada entre rilpivirina mais cabotegravir a cada 2 meses de dosagem e dosagem mensal [0,8; IC 95%: -2,8, 4,3]).

Semana 152 ATLAS-2M

Os resultados de eficácia na Semana 152 são consistentes com os resultados do desfecho primário na Semana 48 e na Semana 96. As injeções de rilpivirina mais cabotegravir administradas a cada 2 meses são não-inferiores à rilpivirina e ao cabotegravir administradas mensalmente. Em uma análise por intenção de tratamento (ITT), a proporção de indivíduos com RNA de HIV-1 plasmático $\geq$ 50 cópias/mL na Semana 152 na dosagem de rilpivirina mais cabotegravir a cada 2 meses (n = 522) e na dosagem mensal de rilpivirina mais cabotegravir (n = 523) foi de 2,7% e 1,0%, respectivamente (diferença de tratamento ajustada entre rilpivirina mais cabotegravir a cada 2 meses de dosagem e dosagem mensal [1,7; IC 95%: 0,1, 3,3]). Em uma análise por ITT, a proporção de indivíduos com RNA de HIV-1 plasmático < 50 cópias/mL na Semana 152 na dosagem de rilpivirina mais cabotegravir a cada 2 meses e na dosagem mensal de rilpivirina mais cabotegravir foi de 87% e 86%, respectivamente (diferença de tratamento ajustada entre rilpivirina mais cabotegravir a cada 2 meses de dosagem e dosagem mensal [1,5; IC 95%: -2,6, 5,6]).

Análises Post-Hoc: Fatores associados à falha virológica

As análises multivariáveis post-hoc de estudos agrupados de Fase 3 (ATLAS até 96 semanas, FLAIR até 124 semanas e ATLAS-2M até 152 semanas) examinaram a influência de vários fatores sobre o risco de falha virológica confirmada (CVF). A análise de fatores basais (AFB) examinou a linha de base viral, características dos participantes e o regime de dosagem, e a análise multivariável (MVA) incluiu os fatores basais e incorporou concentrações de medicamento no plasma previstas pós-linha de base na CVF usando modelagem de regressão com um procedimento de seleção de covariável. Após um total de 4291 pessoas-ano, a taxa de incidência de CVF não ajustada em rilpivirina mais cabotegravir foi de 0,54 por 100 pessoas-ano; 23 casos de CVF foram relatados (1,4% de 1651 indivíduos nesses estudos).

A AFB demonstrou que mutações de resistência à rilpivirina na linha de base (razão da taxa de incidência IRR = 21,65, $p < 0,0001$), HIV-1 subtipo A6/A1 (IRR = 12,87, $p < 0,0001$) e índice de massa corporal (IRR = 1,09 por aumento de 1 unidade, $p = 0,04$; IRR = 3,97 para $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$, $p = 0,01$) estavam associados à CVF. Outras variáveis, incluindo dosagem Q4W ou Q8W, gênero feminino ou mutações de resistência a CAB/INI (Inibidores de Integrase), não tiveram associação significativa com CVF. Uma combinação de pelo menos 2 dos seguintes fatores-chave na linha de base foi associada a um risco aumentado de CVF:

RAMs (Mutações Associadas à Resistência) de rilpivirina, HIV-1 subtipo A6/A1 ou IMC ≥ 30 kg/m² (Tabela 5).

Tabela 5: Resultados na virológicos por presença de fatores-chave na linha de base de RAMs de rilpivirina, HIV-1 subtipo A6/ A11 e IMC ≥ 30 kg/m²

Fatores na linha de base (número)	Sucesso virológico (n/N%) ²	Falha virológica confirmada (n/N%) ³
0	844/970 (87,0)	4/970 (0,4)
1	343/404 (84,9)	8/404 (2,0) ⁴
≥ 2	44/57 (77,2)	11/57 (19,3) ⁵
TOTAL (IC 95%)	1231/1431 (86,0) (84,1%, 87,8%)	23/1431 (1,6) ⁶ (1,0%, 2,4%) 18/1224 (1,47) ⁷

¹ Classificação de subtipo A1 ou A6 do HIV-1 com base no painel da Biblioteca Nacional de Los Alamos do banco de dados de sequências de HIV (Junho de 2020);

² Com base no algoritmo Snapshot da FDA de RNA < 50 cópias/mL na Semana 48 para o ATLAS, na Semana 124 para o FLAIR, na Semana 152 para o ATLAS-2M;

³ Definido como duas medições consecutivas de RNA de HIV ≥ 200 cópias/mL;

⁴ Valor preditivo positivo (PPV) < 2%; Valor preditivo negativo (NPV) 98,5%; sensibilidade 34,8%; especificidade 71,9%;

⁵ PPV 19,3%; NPV 99,1%; sensibilidade 47,8%; especificidade 96,7%;

⁶ Conjunto de dados de análise com todas as covariáveis não faltantes para os fatores de linha de base (de um total de 1651 indivíduos).

⁷ Conjunto de dados de análise com todas as covariáveis não faltantes para a modelagem multivariável, incluindo as concentrações de medicamentos.

Referências Bibliográficas:

GlaxoSmithKline Document Number 2018N370336_00. Study 201585 (ATLAS) A Phase III, Randomized, Multicenter, Parallel Group, Non Inferiority, Open Label Study Evaluating The Efficacy, Safety, and Tolerability of Switching to Long Acting Cabotegravir Plus Long Acting Rilpivirine From Current INI, NNRTI, or PI Based Antiretroviral Regimen in HIV 1 Infected Adults Who Are Virologically Suppressed: Week 48 - Primary Endpoint

GlaxoSmithKline Document Number 2019N399072_00. Study 201585 (ATLAS) A Phase III, Randomized, Multicenter, Parallel Group, Non Inferiority, Open Label Study Evaluating The Efficacy, Safety, and Tolerability of Switching to Long Acting Cabotegravir Plus Long Acting Rilpivirine From Current INI, NNRTI, or PI Based Antiretroviral Regimen in HIV 1 Infected Adults Who Are Virologically Suppressed: Week 96 - Endpoint. Effective Date: December 2019.

GlaxoSmithKline Document Number 2017N345267_00. Study 201584 (FLAIR), A Phase III, Randomized, Multicenter, Parallel-Group, Open-Label Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Long-Acting Intramuscular Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of Virologic Suppression Following Switch from an Integrase Inhibitor Single Tablet Regimen in HIV-1 Infected Antiretroviral Therapy Naïve Adult Participants: Week 48 - Primary Endpoint. Effective Date: March 2019.

GlaxoSmithKline Document Number 2019N421511_00. Study 201584 (FLAIR), A Phase III, Randomized, Multicenter, Parallel-Group, Open-Label Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Long-Acting Intramuscular Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of Virologic Suppression Following Switch from an Integrase Inhibitor Single Tablet Regimen in HIV-1 Infected Antiretroviral Therapy Naïve Adult Participants: Week 96 - Primary Endpoint. Effective Date: April 2020.

GlaxoSmithKline Document Number 2020N427371_01. Study 201584 (FLAIR), A Phase III, Randomized, Multicenter, Parallel-Group, Open-Label Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Long-Acting Intramuscular Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of Virologic Suppression Following Switch from an Integrase Inhibitor Single Tablet Regimen in HIV-1 Infected Antiretroviral Therapy Naïve Adult Participants: Week 124 - Endpoint. Effective Date: January 2021.

GlaxoSmithKline Document Number 2019N406358_01. Study 207966 (ATLAS-2M), A Phase IIb, Randomized, Multicenter, Parallel-group, Noninferiority, Open-label Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Long-acting Cabotegravir Plus Long-acting Rilpivirine Administered Every 8 Weeks or Every 4 Weeks in HIV-1-infected Adults who are Virologically Suppressed: Week 48 - Primary Endpoint. Effective Date: February 2021.

GlaxoSmithKline Document Number 2020N427533_00. Study 207966 (ATLAS-2M), A Phase IIb, Randomized, Multicenter, Parallel-group, Noninferiority, Open-label Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Long-acting Cabotegravir Plus Long-acting Rilpivirine Administered Every 8 Weeks or Every 4 Weeks in HIV-1-infected Adults who are Virologically Suppressed: Week 96/100 - Primary Endpoint. Effective Date: March 2021.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: antiviral para uso sistêmico, ITRNN (Inibidor da Transcriptase Reversa Não análogo de Nucleosídeo), código ATC: J05AG05.

Mecanismo de ação

A rilpivirina é uma diarilpirimidina ITRNN do HIV-1. A atividade da rilpivirina é mediada pela inibição não competitiva da transcriptase reversa (TR) do HIV-1. A rilpivirina não inibe as polimerases α , β e γ do DNA celular humano.

Efeitos farmacodinâmicos

Microbiologia

Atividade antiviral in vitro

A rilpivirina apresentou atividade contra cepas de laboratório de HIV-1 do tipo selvagem em uma linha de células T com infecção aguda com um valor médio de EC_{50} para HIV-1/IIIB de 0,73 nM (0,27 ng/mL). Embora a rilpivirina tenha demonstrado atividade limitada in vitro contra o HIV-2 com valores de EC_{50} variando de 2510 a 10830 nM (920 a 3970 ng/mL), o tratamento da infecção pelo HIV-2 com REKAMBYS® não é recomendado na ausência de dados clínicos.

A rilpivirina também demonstrou atividade antiviral contra um amplo painel de isolados primários do grupo M do HIV-1 (subtipo A, B, C, D, F, G, H) com valores de EC_{50} variando de 0,07 a 1,01 nM (0,03 a 0,37 ng/mL) e isolados primários do grupo O com valores de EC_{50} variando de 2,88 a 8,45 nM (1,06 a 3,10 ng/mL).

Resistência

Considerando todos os dados disponíveis in vitro e in vivo gerados com rilpivirina oral em pacientes não tratados anteriormente, as seguintes substituições de aminoácidos, quando presentes na linha de base, podem afetar a atividade da rilpivirina: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138Q, E138R, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, M230L, e a combinação de L100I e K103N.

Pacientes com supressão virológica

O número de pacientes que preencheram os critérios de falha virológica confirmada (CVF) foi baixo nos estudos agrupados de Fase 3 FLAIR e ATLAS. Na análise agrupada na Semana 48, havia 7 CVFs em rilpivirina mais cabotegravir (7/591, 1,2%) e 7 CVFs no regime antirretroviral atual (7/591, 1,2%). Os 3 CVFs de rilpivirina mais cabotegravir no estudo FLAIR com dados de resistência tinham o HIV-1 subtipo A1. Além disso, 2 dos 3 CVFs apresentavam a mutação associada à resistência (RAM) Q148R ao inibidor da integrase (INI) emergente do tratamento, enquanto o outro tinha G140R (todos os 3 tinham sensibilidade fenotípica reduzida ao cabotegravir). Todos os 3 CVFs carregavam uma RAM à rilpivirina emergente do tratamento: K101E, E138E/A/K/T ou E138K, e 2 dos 3 mostraram susceptibilidade fenotípica reduzida à

rilpivirina. Os 3 CVFs no estudo ATLAS tinham subtipo A, A1 e AG. Um dos 3 CVFs carregava a RAM N155H ao inibidor da integrase na falha com suscetibilidade fenotípica reduzida ao cabotegravir. Todos os 3 CVFs carregavam uma RAM à rilpivirina na falha: E138A, E138E/K ou E138K, e mostraram suscetibilidade fenotípica reduzida à rilpivirina. Em 2 desses 3 CVFs, as RAMs à rilpivirina observadas na falha também foram observadas no Dia 1 no DNA de PBMC do HIV-1. O sétimo CVF (estudo FLAIR) nunca recebeu uma dose de injeção.

No estudo ATLAS-2M, 10 indivíduos preencheram os critérios de CVF até a Semana 48, 8 indivíduos (1,5%) no braço Q8W (dosagem a cada 2 meses) e 2 indivíduos (0,4%) no braço Q4W (dosagem mensal). Oito dos 10 indivíduos preencheram os critérios CVF na Semana 24 ou antes. Na falha, os 10 CVFs tinham HIV-1 subtipo A (n = 2), A1 (n = 2), B (n = 4), C (n = 1) ou Complexo (n = 1).

Na linha de base do braço Q8W, 5 indivíduos apresentaram RAMs à rilpivirina: Y181Y/C + H221H/Y, Y188Y/F/H/L, Y188L, E138A ou E138E/A e 1 indivíduo carregava mutação de resistência ao cabotegravir, G140G/R (além da mutação RAM à rilpivirina Y188Y/F/H/L acima). Seis indivíduos tinham RAMs (mutações associadas à resistência) à rilpivirina na falha com 2 indivíduos tendo uma adição de K101E e 1 indivíduo tendo uma adição de E138E/K desde a linha de base até a falha. A resistência à rilpivirina e ao cabotegravir foi determinada como uma alteração (denominada FC [do inglês fold-change]) no valor da EC₅₀ acima do ponto de corte biológico do ensaio utilizado (FC limite = 2,0 para o RPV e 2,5 para o CAB). O FC na EC₅₀ representa quantas vezes a sensibilidade ao medicamento é reduzida em comparação com um vírus de tipo selvagem. O FC da rilpivirina estava acima do valor do limite biológico em 7 indivíduos e variou de 2,4 a 15. Cinco dos 6 indivíduos com RAMs à rilpivirina, também tinham RAMs à INI: N155H (n = 2) ou Q148R (n = 1) ou Q148Q/R + N155N/H (n = 2). A FC do cabotegravir para os indivíduos no braço Q8W variou de 0,6 a 9,1.

No braço Q4W, nenhum dos indivíduos apresentou RAMs à rilpivirina ou INI na linha de base. Um indivíduo tinha a mutação ITRNN, G190Q, em combinação com o polimorfismo ITRNN, V189I. Na falha, um indivíduo em tratamento tinha RAMs associadas à rilpivirina K101E + M230L e o outro manteve as mutações ITRNN G190Q + V189I com a adição de V179I/V. Ambos os indivíduos mostraram sensibilidade fenotípica reduzida à rilpivirina. Ambos os indivíduos também tinham RAMs à INI, ou Q148R + E138E/K ou N155N/H na falha e 1 indivíduo tinha susceptibilidade reduzida ao cabotegravir. Os FCs de cabotegravir para os indivíduos Q4W variaram de 1,8 a 4,6.

Resistência cruzada

Vírus mutante ITRNN direcionado ao local

Em um painel de 67 cepas recombinantes de laboratório de HIV-1 com uma substituição de aminoácido nas posições da transcriptase reversa do HIV-1 (RT) associadas à resistência a ITRNN, incluindo o K103N e Y181C mais comumente encontrado, a rilpivirina mostrou atividade antiviral contra 64 (96%) dessas

cepas. As substituições de aminoácidos individuais associadas a uma perda de suscetibilidade à rilpivirina foram: K101P, Y181I e Y181V. A substituição de K103N não resultou em suscetibilidade reduzida à rilpivirina por si só, mas a combinação de K103N e L100I resultou em uma suscetibilidade 7 vezes reduzida à rilpivirina.

Isolados clínicos recombinantes

A resistência à rilpivirina foi avaliada, in vitro, utilizando um painel de 4.786 isolados clínicos recombinantes de HIV-1 resistentes ao efavirenz e/ou nevirapina. A sensibilidade à rilpivirina (ou seja, a FC na EC₅₀ foi inferior ao valor de corte biológico [denominada BCO, do inglês biological cut-off]) foi demonstrada em 62% destes 4786 isolados.

Pacientes com supressão virológica

Na análise da Semana 48 dos estudos de Fase 3 ATLAS e FLAIR, 5/7 CVFs apresentaram resistência fenotípica contra a rilpivirina na falha. Entre esses 5 pacientes, foi observada resistência cruzada fenotípica contra efavirenz (n = 4), etravirina (n = 3) e nevirapina (n = 4).

Efeito no intervalo QT/QTc e eletrofisiologia cardíaca

As concentrações de rilpivirina no plasma após as injeções de REKAMBYS® são comparáveis às alcançadas com rilpivirina oral na dose de 25 mg uma vez ao dia. REKAMBYS® na dose recomendada de 600 mg por mês ou 900 mg a cada 2 meses não está associado a um efeito clinicamente relevante no QTc. O efeito no intervalo QTcF da rilpivirina oral na dose recomendada de 25 mg uma vez ao dia foi avaliado em um estudo randomizado, cruzado, controlado com placebo e ativo (moxifloxacino 400 mg uma vez ao dia) em 60 adultos saudáveis, com 13 medições ao longo de 24 horas no estado de equilíbrio. A rilpivirina oral na dose recomendada de 25 mg uma vez ao dia não está associada a um efeito clinicamente relevante no QTc.

Quando doses supraterapêuticas de 75 mg uma vez ao dia e 300 mg uma vez ao dia de rilpivirina oral foram estudadas em adultos saudáveis, as diferenças de tempo médio correspondentes (limite de confiança superior a 95%) no intervalo QTcF em relação ao placebo após a correção da linha de base foram 10,7 (15,3) e 23,3 (28,4) ms, respectivamente. A administração de rilpivirina oral 75 mg uma vez ao dia e 300 mg uma vez ao dia resultou em uma C_{máx} média de aproximadamente 4,4 vezes e 11,6 vezes, respectivamente, superior à média C_{máx} no estado de equilíbrio observada com a dose mensal recomendada de 600 mg de REKAMBYS®. A administração no estado de equilíbrio de 75 mg de rilpivirina oral uma vez ao dia e 300 mg uma vez ao dia resultou em uma C_{máx} média de aproximadamente 4,1 e 10,7 vezes, respectivamente, superior à C_{máx} média no estado de equilíbrio observada com a dose recomendada de 900 mg a cada 2 meses de REKAMBYS®.

Propriedades Farmacocinéticas

As propriedades farmacocinéticas de REKAMBYIS® foram avaliadas em adultos saudáveis e infectados por HIV-1.

Absorção

REKAMBYIS® apresenta cinética de absorção limitada (flip-flop) resultante da absorção lenta do músculo glúteo para a circulação sistêmica, resultando em concentrações plasmáticas sustentadas de rilpivirina.

Após uma única dose intramuscular, as concentrações plasmáticas de rilpivirina são detectáveis no primeiro dia e aumentam gradualmente para atingir as concentrações plasmáticas máximas após uma média de 3-4 dias. A rilpivirina foi detectada no plasma até 52 semanas ou mais após a administração de uma dose única de REKAMBYIS®. Após 1 ano de injeções mensais ou bimestrais, aproximadamente 80% da exposição farmacocinética da rilpivirina no estado de equilíbrio é atingida.

A exposição plasmática à rilpivirina aumenta em proporção ou ligeiramente menos que em proporção à dose após injeções intramusculares única e repetidas de doses variando de 300 a 1200 mg.

Distribuição

A rilpivirina liga-se aproximadamente a 99,7% às proteínas plasmáticas in vitro, principalmente à albumina. Com base em análises de um modelo farmacocinético populacional (popPK), o volume aparente típico do compartimento central (V_c/F) para a rilpivirina após a administração IM foi estimado em 132 L, refletindo uma distribuição moderada aos tecidos periféricos.

A rilpivirina está presente no líquido cefalorraquidiano (LCR). Em pacientes infectados pelo HIV-1 recebendo um regime de rilpivirina mais cabotegravir injetáveis, a concentração mediana de rilpivirina no LCR foi de 1,07 a 1,32% (intervalo: não quantificável até 1,69%) daquela observada no plasma. Consistente com as concentrações terapêuticas de antirretrovirais no LCR, o RNA de HIV-1 no LCR ($n = 16$) foi < 50 cópias/mL em 100% e < 2 cópias/mL em 15/16 (94%) dos pacientes. Ao mesmo tempo, o RNA de HIV-1 plasmático ($n = 18$) foi < 50 cópias/mL em 100% dos pacientes e < 2 cópias/mL em 12/18 (66,7%) dos pacientes.

Biotransformação

Experimentos in vitro indicam que a rilpivirina sofre principalmente metabolismo oxidativo mediado pelo sistema citocromo P450 (CYP) 3A.

Eliminação

A meia-vida aparente média da rilpivirina após a administração de REKAMBYIS® é limitada pela taxa de absorção e foi estimada em 13-28 semanas.

A depuração plasmática aparente (CL/F) da rilpivirina após a administração de REKAMBYS® foi estimada em 5,08 L/h.

Após a administração de uma dose oral única de ¹⁴C-rilpivirina, em média 85% e 6,1% da radioatividade pode ser recuperada nas fezes e na urina, respectivamente. Nas fezes, a rilpivirina inalterada foi responsável por, em média, 25% da dose administrada. Apenas vestígios de rilpivirina inalterada (< 1% da dose) foram detectados na urina.

Populações especiais

Gênero

Não foram observadas diferenças clinicamente relevantes na exposição à rilpivirina após administração intramuscular entre homens e mulheres.

Raça

Não foi observado nenhum efeito clinicamente relevante da raça na exposição à rilpivirina após administração intramuscular.

IMC

Não foi observado nenhum efeito clinicamente relevante do IMC na exposição à rilpivirina após administração intramuscular.

Idoso

Não foi observado nenhum efeito clinicamente relevante da idade na exposição à rilpivirina após administração intramuscular. Os dados farmacocinéticos da rilpivirina em pacientes com idade > 65 anos são limitados.

Insuficiência renal

A farmacocinética da rilpivirina não foi estudada em pacientes com insuficiência renal. A eliminação renal da rilpivirina é insignificante. Portanto, espera-se que o impacto da insuficiência renal na eliminação da rilpivirina seja mínimo. Uma vez que a rilpivirina se liga fortemente às proteínas plasmáticas, é improvável que seja significativamente removida por hemodiálise ou diálise peritoneal.

Insuficiência hepática

A rilpivirina é principalmente metabolizada e eliminada pelo fígado. Em um estudo que comparou 8 pacientes com insuficiência hepática leve (Child-Pugh A) a 8 controles correspondentes e 8 pacientes com insuficiência hepática moderada (Child-Pugh B) a 8 controles correspondentes, a exposição a doses múltiplas de rilpivirina oral foi de 47% maior em pacientes com insuficiência hepática leve e 5% maior em

pacientes com insuficiência hepática moderada. REKAMBYS® não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh C).

Pacientes coinfectados por HBV/HCV

Não existem dados clínicos sobre o uso de CAB + RPV em indivíduos co-infectados com HIV e HBV. Há dados clínicos limitados em indivíduos co-infectados com HIV e HCV, pois apenas 7% dos participantes inscritos nos estudos principais apresentaram sorologia positiva para HCV (HCV estável e assintomático). Os dados desses participantes indicam que não há um efeito clinicamente relevante da co-infecção por HIV/HCV na exposição à RPV. As análises de PopPK indicam que não há um efeito clinicamente relevante na exposição à RPV em indivíduos co-infectados com HIV/HBV ou HCV (vide "5. Advertências e precauções" e "9. Reações adversas").

Dados de segurança pré-clínicos

Todos os estudos foram realizados com rilpivirina oral.

Carcinogenicidade e mutagenicidade

A rilpivirina foi avaliada quanto ao potencial carcinogênico por administração oral por gavagem em camundongos e ratos até 104 semanas. Doses diárias de 20, 60 e 160 mg/kg/dia foram administradas a camundongos e doses de 40, 200, 500 e 1500 mg/kg/dia foram administradas a ratos. Um aumento na incidência de adenomas e carcinomas hepatocelulares foi observado em camundongos e ratos. Um aumento na incidência de adenomas de células foliculares e/ou carcinomas na glândula tireoide foi observado em ratos. A administração de rilpivirina não causou um aumento estatisticamente significativo na incidência de qualquer outra neoplasia benigna ou maligna em camundongos ou ratos. Os achados hepatocelulares em camundongos e ratos são considerados específicos para roedores, associados à indução de enzimas hepáticas. Um mecanismo semelhante não existe em humanos; portanto, esses tumores não são relevantes para humanos. Os achados nas células foliculares são considerados específicos do rato, associados ao aumento da depuração da tiroxina e não são considerados relevantes para os humanos. Nas menores doses testadas em camundongos, as exposições sistêmicas (com base na AUC) para a rilpivirina foram ≥ 17 vezes a exposição em humanos para dose máxima recomendada para humanos (DMRH) de 25 mg uma vez ao dia em pacientes infectados por HIV-1 ou 600 mg mensalmente ou 900 mg a cada 2 meses de injeção IM de rilpivirina.

A rilpivirina teve resultado negativo na ausência e presença de um sistema de ativação metabólica no ensaio de mutação reversa de Ames in vitro e no ensaio de linfoma de camundongo in vitro para clastogenicidade. A rilpivirina não induziu danos cromossômicos no teste de micronúcleos in vivo em camundongos após administração oral.

Toxicologia

Após administração oral, foram realizados estudos de toxicologia animal com rilpivirina em camundongos, ratos, coelhos, cães e macacos *cynomolgus*. Os órgãos e sistemas alvo de toxicidade foram o córtex adrenal e a biossíntese de esteroides associada (camundongo, rato, cão, macaco *cynomolgus*), os órgãos reprodutivos (camundongo fêmea, cão macho e fêmea), o fígado (camundongo, rato, cão), a glândula tireoide e pituitária (rato), o rim (camundongo, cão), o sistema hematopoiético (camundongo, rato, cão) e o sistema de coagulação (rato).

Toxicologia reprodutiva e fertilidade

Em um estudo realizado em ratos, não houve efeitos no acasalamento ou fertilidade com rilpivirina até 400 mg/kg/dia após administração oral, dose de rilpivirina que apresentou toxicidade materna. Esta dose está associada a uma exposição que é aproximadamente ≥ 28 vezes maior do que a exposição em humanos na dose máxima recomendada para humanos (DMRH) de 25 mg uma vez ao dia ou 600 mg mensais ou 900 mg a cada 2 meses de dose de injeção intramuscular de suspensão injetável de liberação prolongada de rilpivirina. Os estudos em animais não mostraram evidência de toxicidade embrionária ou fetal relevante ou um efeito na função reprodutiva. Não houve teratogenicidade com rilpivirina em ratos e coelhos. As exposições aos níveis embrio-fetais de efeitos adversos não observáveis (NOAELs) em ratos e coelhos foram respectivamente ≥ 12 e ≥ 57 vezes maiores do que a exposição em humanos na DMRH 25 mg uma vez ao dia ou 600 mg mensais ou 900 mg a cada 2 meses de dose de injeção intramuscular de suspensão injetável de liberação prolongada de rilpivirina. Na avaliação do desenvolvimento pré e pós-natal em ratos, a rilpivirina não teve efeito no desenvolvimento da prole durante a lactação ou pós-desmame, quando as mães receberam doses de até 400 mg/kg/dia.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à rilpivirina ou a qualquer um dos excipientes.

REKAMBYs® não deve ser coadministrado com os seguintes medicamentos, pois podem ocorrer diminuições significativas nas concentrações plasmáticas da rilpivirina (devido à indução da enzima CYP3A), o que pode resultar na perda do efeito terapêutico de REKAMBYs® (vide “6. Interações Medicamentosas”):

- os anticonvulsivantes carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína;
- os antimicobacterianos rifabutina, rifampicina, rifapentina;
- o glicocorticoide sistêmico dexametasona, exceto como um tratamento de dose única;
- a Erva de São João (*Hypericum perforatum*).

Ao utilizar rilpivirina oral, os inibidores da bomba de prótons também são contraindicados.

As informações de prescrição de cabotegravir também devem ser consultadas.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Transmissão do HIV

Os pacientes devem ser informados de que a terapia antirretroviral atual não cura o HIV. Precauções adequadas para prevenir a transmissão do HIV devem continuar sendo adotadas.

Interações com medicamentos

Deve-se ter cuidado ao prescrever rilpivirina com medicamentos que podem reduzir a exposição da rilpivirina. Para obter informações sobre interações com medicamentos vide “6. Interações Medicamentosas”.

REKAMBYST[®] não deve ser administrado com outros medicamentos antirretrovirais, exceto para injeção de cabotegravir para o tratamento da infecção por HIV-1.

Concentrações residuais e risco de resistência após a descontinuação do tratamento

As concentrações residuais de rilpivirina podem permanecer na circulação sistêmica dos pacientes por períodos prolongados (mais que 12 meses) e devem ser consideradas após a descontinuação de REKAMBYST[®] (vide “6. Interações Medicamentosas” e “Gravidez, lactação e fertilidade”).

Para minimizar o risco de desenvolver resistência viral, é essencial adotar um regime antirretroviral alternativo totalmente supressor, no máximo um mês após a injeção final de REKAMBYST[®], quando administrado mensalmente e no máximo 2 meses após a injeção final de REKAMBYST[®], quando administrado a cada 2 meses. Se houver suspeita de falha virológica, um esquema alternativo deve ser iniciado o mais rápido possível.

Reações pós-injeção

Em estudos clínicos foram relatadas reações graves pós-injeção minutos após a injeção de rilpivirina. Estes eventos incluíram sintomas tais como dispneia, broncoespasmos, agitação, cólicas abdominais, erupção cutânea/urticária, tontura, rubor, sudorese, dormência oral, alterações da pressão arterial e dor (ex. costas e peito). Essas reações ocorreram em aproximadamente 0,01% das injeções e em menos de 0,5% dos indivíduos.

Essas reações começaram a se resolver minutos após a injeção e alguns dos pacientes receberam cuidados de suporte. Estes eventos podem estar associadas à administração intravenosa acidental durante o procedimento de injeção intramuscular.

Siga cuidadosamente as instruções de uso ao preparar e administrar REKAMBYST[®]. Antes da administração, o frasco de REKAMBYST[®] deve ser colocado à temperatura ambiente. A suspensão deve ser injetada lentamente e deve-se ter cuidado para evitar a administração intravenosa acidental. Observe os pacientes brevemente (aproximadamente 10 minutos) após a injeção. Se um paciente apresentar uma reação pós-injeção, monitorar e tratar conforme indicado clinicamente.

Gravidez, lactação e fertilidade

Mulheres com potencial para engravidar

Não existem estudos bem controlados de REKAMBYS® ou seus componentes em mulheres grávidas. REKAMBYS® só deve ser utilizado durante a gravidez se o potencial benefício justificar o potencial risco para o feto.

Contracepção em homens e mulheres

Um estudo para investigar o efeito da rilpivirina oral quando coadministrada com contraceptivos orais demonstrou que é improvável que a rilpivirina oral diminua a eficácia dos contraceptivos orais.

REKAMBYS® e anticoncepcionais à base de estrogênio e/ou progesterona podem ser usados juntos sem ajuste de dose (vide “6. Interações medicamentosas”).

Gravidez (Categoria B)

O efeito de REKAMBYS® na gravidez humana é desconhecido. REKAMBYS® deve ser utilizado durante a gravidez apenas se o benefício esperado justificar o risco potencial. Baixas exposições à rilpivirina oral foram observadas durante a gravidez, portanto, a carga viral deve ser monitorada de perto. Após a descontinuação de REKAMBYS®, a rilpivirina foi detectada na circulação sistêmica por mais de 12 meses, portanto, deve-se considerar o potencial de exposição fetal durante a gravidez (vide “5. Advertências e Precauções”).

Não houve teratogenicidade com rilpivirina oral em ratos e coelhos. As exposições aos níveis embrio-fetais de efeitos adversos não observáveis (NOAELs) em ratos e coelhos foram, respectivamente, ≥ 12 e ≥ 57 vezes maiores do que a exposição em humanos na dose recomendada de 25 mg uma vez ao dia de rilpivirina oral ou 600 mg por mês ou 900 mg a cada 2 meses dosagem de injeção intramuscular de rilpivirina suspensão injetável de liberação prolongada (vide “3. Características farmacológicas – Dados de segurança pré-clínicos”).

Para monitorar os resultados materno-fetais de mulheres grávidas, foi estabelecido um Registro de Gravidez Antirretroviral (<http://www.apregistry.com>). Este é um estudo observacional prospectivo voluntário, de registro de exposição, projetado para coletar e avaliar dados sobre os resultados de exposições na gravidez a medicamentos antirretrovirais. Os profissionais de saúde são incentivados a registrar pacientes no Antiretroviral Pregnancy Registry. Para mais informações, acesse o site <https://www.apregistry.com>.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação

Espera-se que a rilpivirina seja excretada no leite humano com base em dados em animais, embora isso não tenha sido confirmado em humanos. Considerando que a rilpivirina foi detectada na circulação sistêmica, por mais de 12 meses após a descontinuação de REKAMBYS®, a rilpivirina também pode estar presente no leite humano durante este tempo.

Devido ao potencial de transmissão do HIV e ao potencial de reações adversas em lactentes, as mães devem ser instruídas a não amamentar se estiverem recebendo REKAMBYS®.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano: O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Fertilidade

Não existem dados disponíveis em humanos sobre o efeito da rilpivirina na fertilidade. Num estudo realizado em ratos, não houve efeitos no acasalamento ou fertilidade com rilpivirina oral até 400 mg/kg/dia, dose de rilpivirina oral que mostrou toxicidade materna (vide “3. Características farmacológicas – Dados de segurança pré-clínicos”).

Efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas

REKAMBYS® não tem ou tem uma influência insignificante sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas. Alguns pacientes podem se sentir cansados, tontos ou sonolentos durante o tratamento com REKAMBYS®. Não dirija nem opere máquinas se você tiver algum desses efeitos colaterais.

Coinfecção HBV/HCV

Os pacientes com coinfecção por hepatite B foram excluídos dos estudos com REKAMBYS®. Não é recomendado iniciar REKAMBYS® em pacientes com coinfecção por hepatite B. Em pacientes coinfectados com hepatite B recebendo rilpivirina oral, a incidência de elevação das enzimas hepáticas foi maior do que em pacientes recebendo rilpivirina oral que não estavam coinfectados com hepatite B. Os médicos devem consultar as diretrizes de tratamento atuais para o manejo da infecção por HIV em pacientes coinfectados com o vírus da hepatite B.

Dados limitados estão disponíveis em pacientes com coinfecção por hepatite C. Em pacientes coinfectados com hepatite C recebendo rilpivirina oral, a incidência de elevação das enzimas hepáticas foi maior do que em pacientes recebendo rilpivirina oral que não estavam coinfectados com hepatite C. A exposição farmacocinética da rilpivirina oral e injetável em pacientes coinfectados foi comparável à de pacientes sem coinfecção por hepatite C. O monitoramento da função hepática é recomendado em pacientes com coinfecção por hepatite C.

Este medicamento pode causar hepatotoxicidade. Por isso, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática. A frequência deve ser determinada pelo médico.

Infecções oportunistas

Os pacientes devem ser informados de que REKAMBY[®] ou qualquer outra terapia antirretroviral não cura a infecção pelo HIV e que eles ainda podem desenvolver infecções oportunistas e outras complicações da infecção pelo HIV. Portanto, os pacientes devem permanecer sob estreita observação clínica por médicos experientes no tratamento dessas doenças associadas ao HIV.

CONTÉM: açúcar.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Medicamentos que afetam a exposição da rilpivirina

A rilpivirina é metabolizada principalmente pelo citocromo P450 (CYP) 3A, e os medicamentos que induzem ou inibem a CYP3A podem afetar a depuração da rilpivirina (vide “3. Características Farmacológicas - Propriedades farmacocinéticas”). A coadministração de REKAMBY[®] e medicamentos que induzem a CYP3A pode resultar na diminuição das concentrações plasmáticas de rilpivirina, o que pode reduzir potencialmente o efeito terapêutico de REKAMBY[®]. A coadministração de REKAMBY[®] e medicamentos que inibem a CYP3A pode resultar no aumento das concentrações plasmáticas da rilpivirina.

Medicamentos que são afetados pelo uso da rilpivirina

Não é provável que a rilpivirina tenha um efeito clinicamente relevante na exposição de medicamentos metabolizados pelas enzimas da CYP.

REKAMBY[®], em combinação com cabotegravir injetável, destina-se a ser utilizado como um regime completo para o tratamento da infecção pelo HIV-1 e não deve ser administrado com outros medicamentos antirretrovirais para o tratamento do HIV-1. Portanto, não são fornecidas informações sobre interações medicamentosas com outros medicamentos antirretrovirais. Do ponto de vista da interação medicamentosa, não há limitações para o uso de outros medicamentos antirretrovirais após a descontinuação do REKAMBY[®].

Tabela de interação

As interações estabelecidas e teóricas selecionadas entre a rilpivirina (quando administrada como uma injeção IM) e medicamentos coadministrados estão listadas na Tabela 6 e são baseadas nos estudos realizados com rilpivirina oral ou são potenciais interações medicamentosas (o aumento é indicado como “↑”, a diminuição como “↓”, nenhuma alteração como “↔”, não aplicável como “NA”).

Tabela 6: Interações e recomendações de dose com outros medicamentos

Medicamentos por áreas terapêuticas	Mudança média geométrica de interação (%) ^Ω	Recomendações sobre coadministração
-------------------------------------	--	-------------------------------------

AGENTES ANTIVIRAIS		
cabotegravir*	cabotegravir AUC ↔ cabotegravir C _{min} ↔ cabotegravir C _{max} ↔ rilpivirina AUC ↔ rilpivirina C _{min} ↓ 8% rilpivirina C _{max} ↔	Nenhum ajuste de dose é necessário.
ribavirina	Não estudado. Nenhuma interação medicamentosa clinicamente relevante é esperada.	Nenhum ajuste de dose é necessário.
ANTICONVULSIVANTES		
carbamazepina oxcarbazepina fenobarbital fenitoína	Não estudado. Diminuições significativas nas concentrações plasmáticas de rilpivirina são esperadas. (indução de enzimas CYP3A)	REKAMBYS® não deve ser usado em combinação com estes anticonvulsivantes, uma vez que a administração concomitante pode resultar na perda do efeito terapêutico da rilpivirina (vide “4. Contraindicações”).
AGENTES ANTIFÚNGICOS DE AZOLE		
cetoconazol* [#] 400 mg uma vez ao dia fluconazol itraconazol posaconazol voriconazol	cetoconazol AUC ↓ 24% cetoconazol C _{min} ↓ 66% cetoconazol C _{max} ↔ (indução da CYP3A devido à alta dose de rilpivirina no estudo) rilpivirina AUC ↑ 49% rilpivirina C _{min} ↑ 76% rilpivirina C _{max} ↑ 30% (inibição de enzimas CYP3A) Não estudado. Uso concomitante de REKAMBYS® com agentes antifúngicos de azole podem causar um aumento nas concentrações plasmáticas de rilpivirina.	Nenhum ajuste de dose é necessário.

	(inibição de enzimas CYP3A)	
ANTIMICOBACTERIANOS		
rifabutina^{*#} 300 mg uma vez ao dia 300 mg uma vez ao dia (+ 25 mg uma vez ao dia de rilpivirina) 300 mg uma vez ao dia (+ 50 mg uma vez ao dia de rilpivirina)	rifabutina AUC ↔ rifabutina C_{min} ↔ rifabutina C_{max} ↔ 25-O-desacetyl-rifabutina AUC ↔ 25-O-desacetyl-rifabutina C_{min} ↔ 25-O-desacetyl-rifabutina C_{max} ↔ rilpivirina AUC ↓ 42% rilpivirina C_{min} ↓ 48% rilpivirina C_{max} ↓ 31% rilpivirina AUC ↑ 16%[£] rilpivirina C_{min} ↔[£] rilpivirina C_{max} ↑ 43%[£] [£] em comparação com 25 mg de rilpivirina uma vez ao dia isoladamente. (indução de enzimas CYP3A)	REKAMBY[®] não deve ser utilizado em combinação com rifabutina, uma vez que não foram estabelecidas recomendações posológicas específicas. É provável que a coadministração resulte na perda do efeito terapêutico da rilpivirina (vide “4. Contraindicações”).
rifampicina^{*#} 600 mg uma vez ao dia	rifampicina AUC ↔ rifampicina C_{min} NA rifampicina C_{max} ↔ 25-desacetyl-rifampicina AUC ↓ 9% 25-desacetyl-rifampicina C_{min} NA 25-desacetyl-rifampicina C_{max} ↔ rilpivirina AUC ↓ 80% rilpivirina C_{min} ↓ 89% rilpivirina C_{max} ↓ 69% (indução de enzimas CYP3A)	REKAMBY[®] não deve ser usado em combinação com rifampicina, uma vez que a administração concomitante pode resultar em perda do efeito terapêutico da rilpivirina (vide “4. Contraindicações”).
rifapentina	Não estudado. Diminuições significativas nas concentrações plasmáticas de rilpivirina são esperadas. (indução de enzimas CYP3A)	REKAMBY[®] não deve ser usado em combinação com rifapentina, uma vez que é provável que a coadministração resulte em

		perda do efeito terapêutico da rilpivirina (vide “4. Contraindicações”).
ANTIBIÓTICOS MACROLÍDEOS		
claritromicina eritromicina	Não estudado. Aumento da exposição de rilpivirina é esperada. (inibição de enzimas CYP3A)	Sempre que possível, alternativas tais como a azitromicina devem ser consideradas.
GLICOCORTICOIDES ou corticosteroides		
dexametasona (sistêmica, exceto para uso em dose única)	Não estudado. Reduções dependentes da dose nas concentrações plasmáticas de rilpivirina são esperadas. (indução de enzimas CYP3A)	REKAMBYS® não deve ser usado em combinação com dexametasona sistêmica (exceto como uma única dose), pois a coadministração pode resultar na perda do efeito terapêutico de rilpivirina (vide “4. Contraindicações”). Alternativas devem ser consideradas, particularmente para uso de longo prazo.
ANALGÉSICOS NARCÓTICOS		
metadona* 60-100 mg uma vez ao dia, dose individualizada	R(-) metadona AUC ↓ 16% R(-) metadona C _{min} ↓ 22% R(-) metadona C _{max} ↓ 14% S(+) metadona AUC ↓ 16% S(+) metadona C _{min} ↓ 21% S(+) metadona C _{max} ↓ 13% rilpivirina AUC ↔ £ rilpivirina C _{min} ↔ £ rilpivirina C _{max} ↔ £ £ baseado em controles históricos	Nenhum ajuste de dose é necessário ao iniciar a coadministração de metadona. No entanto, monitoramento clínico é recomendado como terapia de manutenção com metadona e podem precisar ser ajustados em alguns pacientes.
ANTIARRÍTMICOS		
digoxina*	digoxina AUC ↔ digoxina C _{min} NA digoxina C _{max} ↔	Nenhum ajuste de dose é necessário.
ANTIDIABÉTICOS		

metformina*	metformina AUC ↔ metformina C _{min} NA metformina C _{max} ↔	Nenhum ajuste de dose é necessário.
MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS		
Erva de São João (<i>Hypericum perforatum</i>)	Não estudado. Diminuições significativas nas concentrações plasmáticas de rilpivirina são esperadas. (indução de enzimas CYP3A)	REKAMBYS® não deve ser usado em combinação com medicamentos contendo Erva de São João (<i>Hypericum perforatum</i>) já que a coadministração pode resultar na perda do efeito terapêutico da rilpivirina (vide “4. Contraindicações”).
ANALGÉSICOS		
paracetamol*# 500 mg dose única	paracetamol AUC ↔ paracetamol C _{min} NA paracetamol C _{max} ↔ rilpivirina AUC ↔ rilpivirina C _{min} ↑ 26% rilpivirina C _{max} ↔	Nenhum ajuste de dose é necessário.
CONTRACEPTIVOS ORAIS		
etinilestradiol* 0,035 mg uma vez ao dia noretindrona*# 1 mg uma vez ao dia	etinilestradiol AUC ↔ etinilestradiol C _{min} ↔ etinilestradiol C _{max} ↑ 17% noretindrona AUC ↔ noretindrona C _{min} ↔ noretindrona C _{max} ↔ rilpivirina AUC ↔ £ rilpivirina C _{min} ↔ £ rilpivirina C _{max} ↔ £ £ baseado em controles históricos	Nenhum ajuste de dose é necessário.
INIBIDORES DE HMG CO-A REDUTASE		
atorvastatina*# 40 mg uma vez ao dia	atorvastatina AUC ↔ atorvastatina C _{min} ↓ 15% atorvastatina C _{max} ↑ 35% rilpivirina AUC ↔ rilpivirina C _{min} ↔	Nenhum ajuste de dose é necessário.

	rilpivirina C _{máx} ↓ 9%	
fluvastatina lovastatina pitavastatina pravastatina rosuvastatina sinvastatina	Não estudado.	Nenhum ajuste de dose é necessário.
INIBIDORES DA FOSFODIESTERASE TIPO 5 (PDE-5)		
sildenafil* [#] 50 mg dose única	sildenafil AUC ↔ sildenafil C _{mín} NA sildenafil C _{máx} ↔ rilpivirina AUC ↔ rilpivirina C _{mín} ↔ rilpivirina C _{máx} ↔	Nenhum ajuste de dose é necessário.
varденафил тадалафил	Não estudado.	Nenhum ajuste de dose é necessário.

^Ω % de aumento/diminuição com base em estudos de interação medicamentosa com rilpivirina oral.

* A interação entre a rilpivirina e o medicamento foi avaliada num estudo clínico. Todas as outras interações medicamentosas mostradas são previstas.

[#] Este estudo de interação foi realizado com uma dose superior à dose recomendada para a rilpivirina, avaliando o efeito máximo no medicamento coadministrado. A recomendação de dosagem é aplicável ao esquema de dose recomendado de REKAMBYS®.

Medicamentos que prolongam o intervalo QT

A informação disponível sobre o potencial de interação farmacodinâmica entre a rilpivirina e medicamentos que prolongam o intervalo QTc do eletrocardiograma é limitada. Em um estudo com indivíduos saudáveis, doses supratrapéuticas de rilpivirina oral (75 mg uma vez ao dia e 300 mg uma vez ao dia) mostraram prolongar o intervalo QTc do eletrocardiograma. As concentrações plasmáticas de rilpivirina após as injeções de REKAMBYS® são comparáveis às alcançadas com EDURANT® na dose de 25 mg uma vez ao dia (vide “3. Características farmacológicas - Propriedades farmacodinâmicas”). REKAMBYS® deve ser utilizado com precaução quando coadministrado com um medicamento com risco conhecido de Torsade de Pointes.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em geladeira (de 2°C a 8°C). Não congelar.

Não misturar com nenhum outro medicamento ou diluente.

Antes da administração, o frasco-ampola deve ser trazido à temperatura ambiente (não superior a 25°C). O frasco-ampola pode permanecer no cartucho em temperatura ambiente por até 6 horas; não coloque novamente na geladeira. Se não usado dentro de 6 horas, o frasco-ampola deve ser descartado.

Assim que a suspensão for colocada na seringa, a injeção deve ser administrada o mais rapidamente possível, mas pode permanecer na seringa por até 2 horas. Se 2 horas forem excedidas, o medicamento, a seringa e a agulha devem ser descartados.

Este medicamento tem validade de 36 meses a partir da data de sua fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto físico

REKAMBYS® é uma suspensão branca a esbranquiçada, livre de material estranho visível.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A terapia deve ser prescrita por um médico com experiência no tratamento da infecção por HIV. Cada injeção deve ser administrada por um profissional de saúde. Antes de iniciar o REKAMBYS®, o profissional de saúde deve selecionar cuidadosamente os pacientes que concordam com o cronograma de injeções necessário e aconselhar os pacientes sobre a importância da adesão às visitas de dosagem agendadas para ajudar a manter a supressão viral e reduzir o risco de rebote viral e o potencial desenvolvimento de resistência associado a doses perdidas.

Método de administração

Somente para injeção intramuscular (IM) nos glúteos. **Não injete por via intravenosa.**

Consulte as Instruções de Uso para obter um procedimento detalhado passo a passo para a injeção. Siga cuidadosamente estas instruções ao preparar a suspensão injetável para evitar vazamentos.

REKAMBYS® deve ser administrado por um profissional de saúde.

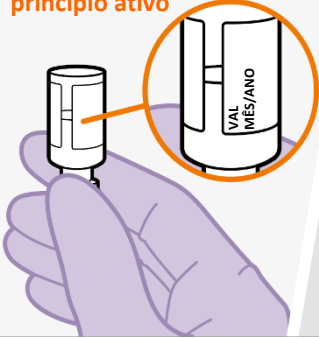
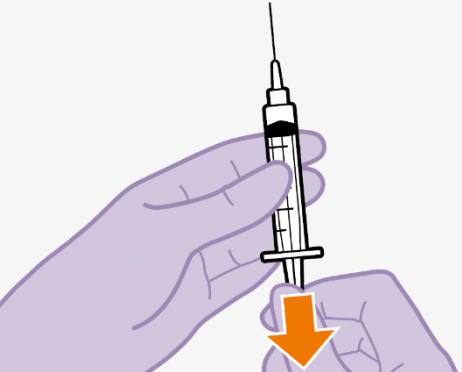
O frasco deve ser segurado firmemente e agitado vigorosamente por 10 segundos completos. O frasco deve ser invertido e a ressuspensão deve ser verificada. Deve estar uniforme. Se a suspensão não estiver uniforme, o frasco deve ser agitado novamente. É normal ver pequenas bolhas de ar.

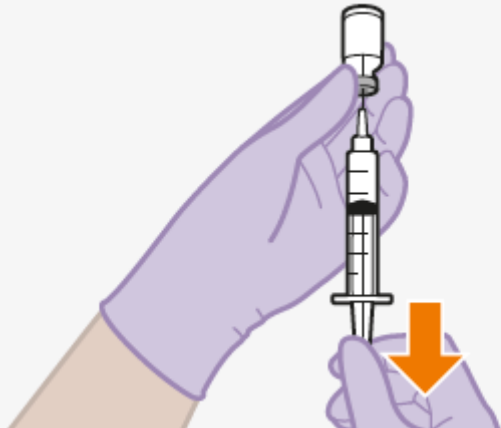
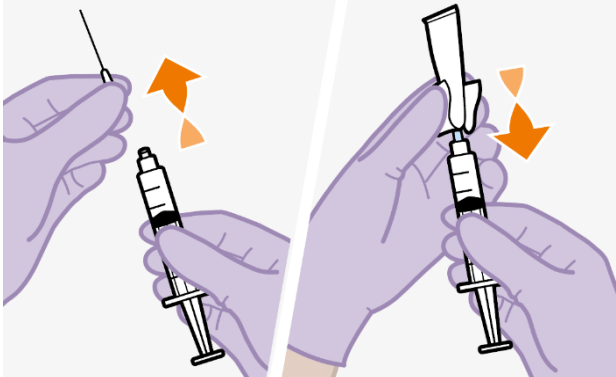
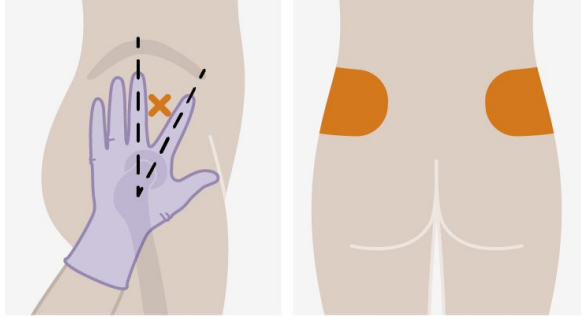
Ao administrar REKAMBYS®, os profissionais de saúde devem levar em consideração o índice de massa corporal (IMC) do paciente para garantir que o comprimento da agulha é suficiente para atingir o músculo glúteo. REKAMBYS® e cabotegravir injetável devem ser administrados em glúteos separados durante a mesma consulta.

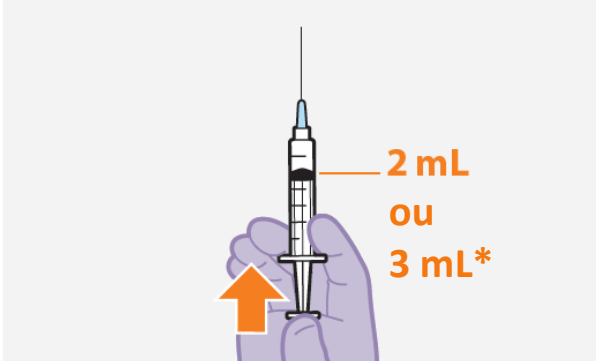
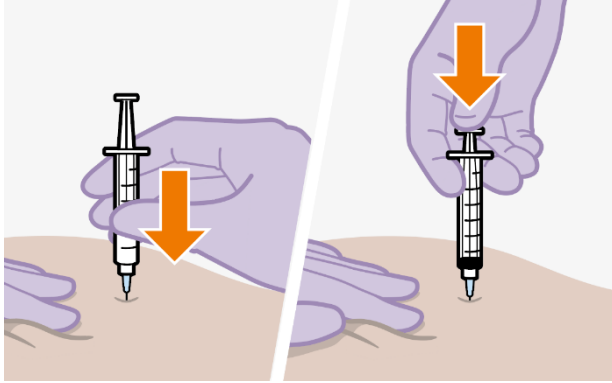
As injeções devem ser administradas nos locais ventroglúteos (recomendados) ou dorsoglúteos. A abordagem ventroglútea, no músculo glúteo médio, é recomendada porque está localizada longe de nervos e vasos sanguíneos importantes. A abordagem dorsoglútea, no músculo glúteo máximo, é aceitável, se preferida pelo profissional de saúde. A injeção não deve ser administrada em nenhum outro local.

Instruções de uso

Visão geral Duas injeções são necessárias para completar o tratamento em uma visita: rilpivirina 2 mL * e cabotegravir 2 mL* ou rilpivirina 3 mL* e cabotegravir 3 mL*. Cabotegravir e rilpivirina são suspensões que não necessitam de diluição ou reconstituição adicionais. As etapas de preparação para ambos os medicamentos são as mesmas. Cabotegravir e rilpivirina são apenas para uso intramuscular. Ambas as injeções devem ser administradas nos sítios glúteos. A ordem de administração não é importante. Nota: Recomenda-se o local ventroglúteo (ver pictograma no passo 6 <i>Preparar local da injeção</i>). *Confira na embalagem a apresentação a ser utilizada.	
 Informações de armazenamento	
• Conservar na geladeira a 2°C a 8°C.	
 Não congelar.	
Cada embalagem contém	
• 1 frasco de rilpivirina	
Para preparar a injeção, certifique-se de ter os seguintes dispositivos (não incluídos na embalagem)	
• Uma seringa de 5 mL (Luer-Lock, se disponível) • 1 agulha de aspiração (Luer-Lock, se disponível) ou dispositivo de aspiração (para extrair a suspensão)	
Para administrar a injeção, certifique-se de ter o seguinte dispositivo (não incluído na embalagem)	
• 1 agulha adicional (use Luer-Lock e/ou agulha de segurança, se disponível) de calibre 21-23, 1,5 polegadas. Considere a constituição do paciente e use o julgamento médico para selecionar um comprimento apropriado da agulha.	
Você também vai precisar	
• Luvas não estéreis • 2 algodões embebidos de álcool • 2 compressas de gaze • Um recipiente adequado para materiais perfurocortantes	
 Certifique-se de ter a embalagem de cabotegravir 2 mL ou 3 mL* também disponível antes de começar.	
*Confira na embalagem a apresentação a ser utilizada.	
Preparação	
1. Inspeção o frasco	

Verifique a validade e o princípio ativo  Aguarde 15 minutos 	• Verifique se a data de validade não expirou. • Inspecione imediatamente o frasco. Se você conseguir ver matéria estranha, não use o produto. • Espere pelo menos 15 minutos antes de aplicar a injeção para permitir que o medicamento atinja a temperatura ambiente. ❗ Não use se a data de validade tiver expirado.
2. Agite vigorosamente 10 segundos 	• Segure firmemente o frasco e agite vigorosamente por 10 segundos completos, conforme imagem. • Inverta o frasco e verifique a ressuspensão. Deve parecer uniforme. Se a suspensão não estiver uniforme, agite o frasco novamente. • Também é normal ver pequenas bolhas de ar. • Remova a tampa do frasco. • Limpe a tampa de borracha com um algodão embebido em álcool. ❗ Não deixe que nada toque na tampa de borracha após limpá-la.
3. Preparar seringa e agulha 	• Fixe a agulha de aspiração à seringa. • Use a agulha de aspiração para perfurar a tampa de borracha do frasco. • Recomenda-se injetar 1 mL de ar no frasco para permitir que o volume necessário seja retirado. • Se estiver usando um dispositivo de aspiração, siga as instruções do dispositivo para preparar a injeção.
4. Retirar lentamente a dose	

	• Inverta a seringa e o frasco, e aspire lentamente o máximo possível do líquido para a seringa. Pode haver mais líquido do que a quantidade necessária para a dose. Nota: Verifique se a suspensão parece uniforme e branca ou quase branca.
	• Remova a agulha de aspiração. • Abra parcialmente a embalagem da agulha para expor a base da agulha. • Mantendo a seringa na posição vertical, conecte firmemente a seringa na agulha. • Remova a embalagem da agulha.
Injeção	
6. Preparar o local da injeção	
 Ventroglúteos Dorsoglúteos	As injeções devem ser administradas nas regiões glúteas. Selecione entre as seguintes áreas para a injeção: • Ventroglúteos (recomendado) • Dorsoglúteos (quadrante superior externo) Nota: Somente para uso intramuscular nos glúteos. Não injeite por via intravenosa.
7. Retire o líquido extra	

	• Retire a tampa da agulha. • Segure a seringa com a agulha apontando para cima. Pressione o êmbolo até a dose de 2 mL ou 3 mL* para remover o excesso de líquido e eventuais bolhas de ar. Nota: Limpe o local da injeção com um algodão embebido de álcool. Deixe a pele secar naturalmente antes de continuar. *Confira na embalagem a apresentação a ser utilizada.
8. Puxe a pele	
	Use a técnica de injeção z-track para minimizar o vazamento do medicamento no local da injeção. • Puxe firmemente a pele que cobre o local da injeção, deslocando-a cerca de 2,5 cm. • Mantenha-a nessa posição durante a injeção.
9. Injete a dose	
	• Insira a agulha até sua profundidade total, ou profundo o suficiente para alcançar o músculo. • Ainda segurando a pele esticada - pressione lentamente o êmbolo até o final. • Certifique-se de que a seringa esteja vazia. • Retire a agulha e solte imediatamente a pele esticada.
10. Avalie o local da injeção	

	• Aplique pressão no local da injeção usando uma gaze. • Um pequeno curativo pode ser usado se ocorrer sangramento • Descarte agulhas, seringas, frascos e adaptadores de frascos usados de acordo com as leis locais de saúde e segurança. ❗ Não massageie a área.
Repita para 2º medicamento	
 Repita todos os passos para o 2º medicamento	Se você ainda não injetou ambos os medicamentos, siga as próprias etapas de preparação e injeção de cabotegravir, que possui suas Instruções de Uso específicas.
Perguntas e Respostas	
Por quanto tempo o medicamento pode ficar fora da geladeira? É melhor injetar o medicamento assim que ele atingir a temperatura ambiente. No entanto, o frasco pode permanecer na embalagem à temperatura ambiente (temperatura máxima de 25°C) por até 6 horas; Não volte a colocar na geladeira. Se não for utilizado dentro de 6 horas, o frasco deve ser descartado. 2. Quanto tempo o medicamento pode ficar na seringa? É melhor injetar o medicamento (à temperatura ambiente) o mais rápido possível após prepará-lo. No entanto, o medicamento pode permanecer na seringa por até 2 horas antes da injeção. Se exceder 2 horas, o medicamento, seringa e agulha devem ser descartados. 3. Por que preciso injetar ar no frasco para injetáveis? Injetar 1 mL de ar no frasco facilita a aspiração da dose na seringa. Sem o ar, algum líquido pode fluir de volta para o frasco inadvertidamente, deixando menos do que o pretendido na seringa. 4. A ordem em que dou os medicamentos é importante? Não, a ordem não é importante. 5. Depois de a embalagem ter sido armazenada na geladeira, é seguro aquecer o frasco até a temperatura ambiente mais rapidamente? É melhor deixar o frasco atingir naturalmente a temperatura ambiente. No entanto, você pode usar o calor das suas mãos para acelerar o aquecimento, mas certifique-se de que o frasco não ultrapasse 25°C. Não use nenhum outro método de aquecimento. 6. Por que a administração ventroglútea é recomendada?	

A abordagem ventroglútea, no músculo glúteo médio, é recomendada porque está localizada longe dos principais nervos e vasos sanguíneos. Uma abordagem dorso-glútea, no músculo glúteo máximo, é aceitável, se preferida pelo profissional de saúde. A injeção não deve ser administrada em nenhum outro local.

Posologia

REKAMBYS® pode ser iniciado com ou sem introdução oral (direto para injeção).

O profissional de saúde e o paciente podem decidir prosseguir diretamente para a terapia com REKAMBYS® (vide Tabelas 8 e 9, para recomendações de dosagem mensal e a cada 2 meses, respectivamente).

Alternativamente, os comprimidos de rilpivirina podem ser usados como introdução oral antes do início das injeções de REKAMBYS® para avaliar a tolerabilidade à rilpivirina (vide Tabela 7).

Introdução oral

Quando os comprimidos orais forem utilizados para introdução oral para avaliar a tolerabilidade à rilpivirina e cabotegravir antes do início de REKAMBYS®, EDURANT® é recomendado durante aproximadamente 1 mês (pelo menos 28 dias) em pacientes com supressão virológica. Um comprimido de EDURANT® 25 mg deve ser tomado uma vez ao dia com uma refeição e deve ser administrado com um comprimido de cabotegravir 30 mg uma vez ao dia. As informações para prescrição de EDURANT® e cabotegravir devem ser consultadas.

Tabela 7: Esquema para a introdução oral em adultos

	Introdução oral
Medicamento	Por um mês (pelo menos 28 dias), seguido pela injeção de introdução^a
rilpivirina	25 mg uma vez ao dia com refeição
cabotegravir	30 mg uma vez ao dia

^a ver Tabela 8 para esquema de dosagem de injeção mensal e Tabela 9 para esquema de dosagem de injeção a cada 2 meses.

Dose a cada 1 mês

Injeção de introdução (dose de 3 mL)

No último dia da terapia antirretroviral atual ou introdução oral, a dose inicial recomendada de REKAMBYS® em adultos é uma injeção intramuscular única de 3 mL (900 mg).

Injeção de continuação (dose de 2 mL)

Após a injeção de introdução, a dose de injeção continuada recomendada de REKAMBYS® em adultos é uma injeção intramuscular única mensal de 2 mL (600 mg). Os pacientes podem receber injeções até 7 dias antes ou depois da data do regime de injeção mensal de 2 mL.

Table 8: Regime de dosagem de injeção intramuscular recomendada a cada 1 mês em adultos

Medicamento	Injeção de introdução	Injeções de manutenção
	Injeções de introdução no Mês 1 (no último dia da terapia atual com Terapia Antirretroviral [TARV] ou período inicial oral, se utilizado)	1 mês após a injeção de introdução e mensalmente em diante
rilpivirina	3 mL (900 mg)	2 mL (600 mg)
cabotegravir	3 mL (600 mg)	2 mL (400 mg)

Dose a cada 2 meses

Injeção de introdução (dose de 3 mL)

No último dia da terapia antirretroviral atual ou introdução oral, a dose inicial recomendada de injeção de REKAMBYS® em adultos é uma única injeção intramuscular de 3 mL (900 mg). Um mês depois, uma segunda injeção intramuscular de 3 mL (900 mg) deve ser administrada. Os pacientes podem receber a segunda injeção de 3 mL (900 mg) até 7 dias antes ou após da data programada.

Injeções de continuação (dose de 3 mL)

Após a segunda injeção de introdução, a dose recomendada de continuação de REKAMBYS® em adultos é uma única injeção intramuscular de 3 mL (900 mg) administrada a cada 2 meses. Os pacientes podem receber injeções até 7 dias antes ou após a data a cada 2 meses para o regime de injeção de 3 mL.

Tabela 9: Regime de dosagem de injeção intramuscular recomendada a cada 2 meses em adultos

Medicamento	Injeção de introdução	Injeções de manutenção
	Injeções de introdução no Mês 1 (no último dia da terapia atual com Terapia Antirretroviral [TARV] ou período inicial oral, se utilizado) e no Mês 2	2 meses após a última injeção de introdução e a cada 2 meses em diante
rilpivirina	3 mL (900 mg)	3 mL (900 mg)
cabotegravir	3 mL (600 mg)	3 mL (600 mg)

Mudança na frequência de dosagem

Recomendação de dosagem ao mudar de injeções mensais para injeções a cada 2 meses

Os pacientes que mudam de um regime de injeção de continuação mensal para um regime de injeção de continuação a cada 2 meses devem receber uma única injeção intramuscular de 3 mL (900 mg) de REKAMBYS® um mês após os últimos 2 mL (600 mg) de dose de injeção de continuação e depois 3 mL (900 mg) a cada 2 meses em diante.

Recomendações de dosagem ao mudar de injeções a cada 2 meses para injeções mensais

Os pacientes que mudam de um regime de injeção de continuação a cada 2 meses para um regime de injeção de continuação mensal devem receber uma única injeção intramuscular de 2 mL (600 mg) de REKAMBYS® dois meses após os últimos 3 mL (900 mg) de dose de injeção de continuação de REKAMBYS® e depois 2 mL (600 mg) mensalmente.

Dose(s) perdida(s)

O cumprimento do regime de injeção mensal é fortemente recomendado. Os pacientes que faltam a uma visita para aplicação da injeção devem ser reavaliados clinicamente para garantir que o reinício da terapia seja apropriado. Consulte a Tabela 10 e 11 para recomendações de dosagem após uma injeção perdida.

Dose perdida de injeção a cada 1 mês

Se um atraso de mais de 7 dias de uma visita para uma injeção programada não puder ser evitado, a terapia oral (EDURANT® [25 mg] e comprimidos de cabotegravir [30 mg] uma vez ao dia) pode ser usada por até 2 meses consecutivos.

Alternativamente, qualquer outro regime antirretroviral oral que mantenha a supressão viral pode ser usado (que pode incluir rilpivirina) até que as injeções sejam retomadas. As diretrizes atuais de tratamento do HIV devem ser consideradas ao selecionar o regime. O uso alternativo de qualquer outro regime antirretroviral oral completamente supressivo é para casos de indisponibilidade de CAB + RPV oral.

A primeira dose de terapia oral deve ser administrada aproximadamente 1 mês ($\pm$ 7 dias) após a última dose de injeção de REKAMBY® e cabotegravir. A dosagem de injeção deve ser retomada no dia em que a dosagem oral terminar, conforme recomendado na Tabela 10.

Tabela 10: Recomendações de dosagem de REKAMBY® após injeções ou terapia oral perdidas para dosagem de injeções mensais

Tempo desde a última injeção	Recomendação
$\leq$ 2 meses:	Continue com o regime de injeção mensal de 2 mL (600 mg) o mais rápido possível.
$>$ 2 meses:	Reinicie o paciente com a dose de 3 mL (900 mg) e, a seguir, continue a seguir o regime de injeção mensal de 2 mL (600 mg).

Dose perdida de injeção a cada 2 meses

Se um atraso de mais de 7 dias de uma visita para uma injeção programada não puder ser evitado, a terapia oral (EDURANT® [25 mg] e comprimidos de cabotegravir [30 mg] uma vez ao dia) pode ser usada por até 2 meses consecutivos.

Alternativamente, qualquer outro regime antirretroviral oral que mantenha a supressão viral pode ser usado (que pode incluir rilpivirina) até que as injeções sejam retomadas. As diretrizes atuais de tratamento do HIV devem ser consideradas ao selecionar o regime. O uso alternativo de qualquer outro regime antirretroviral oral completamente supressivo é para casos de indisponibilidade de CAB + RPV oral.

A primeira dose de terapia oral deve ser administrada 2 meses ($\pm$ 7 dias) após a última dose de injeção de REKAMBY® e cabotegravir. A dosagem de injeção deve ser retomada no dia em que a dosagem oral terminar, conforme recomendado na Tabela 11.

Tabela 11: Recomendações de dosagem de REKAMBY® após injeções ou terapia oral perdidas para pacientes em tratamento com injeções a cada 2 meses

Perda de visita para injeção	Tempo desde a última injeção	Recomendação (todas as injeções são de 3 mL)
Injeção 2	≤ 2 meses	Continuar com a injeção de 3 mL (900 mg) assim que possível e continuar com o regime de injeção a cada 2 meses.
	> 2 meses	Reiniciar o paciente com a dose de 3 mL (900 mg), seguida por uma segunda injeção de iniciação de 3 mL (900 mg) um mês depois. Em seguida, siga o regime de injeção a cada 2 meses.
Injeção 3 ou mais	≤ 3 meses	Continuar com a injeção de 3 mL (900 mg) assim que possível e continuar com o regime de injeção a cada 2 meses.
	> 3 meses	Reiniciar o paciente com a dose de 3 mL (900 mg), seguida por uma segunda injeção de iniciação de 3 mL (900 mg) um mês depois. Em seguida, siga o regime de injeção a cada 2 meses.

Transição de REKAMBYST[®] para outro tratamento de HIV

Um regime antirretroviral totalmente supressivo deve ser iniciado no máximo um mês após a injeção final de REKAMBYST[®] quando administrado mensalmente e no máximo 2 meses após a injeção final de REKAMBYST[®] quando administrado a cada 2 meses.

Se houver suspeita de falha virológica, um esquema alternativo deve ser iniciado o mais rápido possível.

Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos ou diluentes.

Populações especiais

População pediátrica (17 anos de idade ou abaixo)

A segurança e eficácia de REKAMBYST[®] não foram estabelecidas em pacientes pediátricos.

O tratamento com REKAMBYST[®] não é recomendado nesta população.

Idosos (65 anos de idade ou acima)

Há informações limitadas sobre o uso de REKAMBYST[®] em pacientes com idade superior a 65 anos. Não é necessário ajuste da dose de REKAMBYST[®] em pacientes idosos (vide “3. Características farmacológicas - Propriedades farmacocinéticas”). Não foi observado um efeito clinicamente relevante da idade na exposição à rilpivirina após administração intramuscular.

Insuficiência renal

Com base em análises popPK e na farmacocinética da rilpivirina, não é necessário ajuste da dose de REKAMBYIS® em pacientes com insuficiência renal leve (depuração de creatinina ≥ 60 a < 90 mL/min) ou insuficiência renal moderada (depuração de creatinina ≥ 30 a < 60 mL/min). Em pacientes com insuficiência renal grave (depuração de creatinina de 15 a < 30 mL/min) ou doença renal em estágio final sem diálise, os efeitos na farmacocinética da rilpivirina são desconhecidos. Nestes pacientes, REKAMBYIS® deve ser utilizado com cautela e recomenda-se um maior monitoramento quanto a possíveis eventos adversos. A combinação de REKAMBYIS® com um inibidor forte de CYP3A só deve ser usada se o benefício superar o risco. Participantes com depuração estimada de creatinina < 50 mL/min/1,73 m² não foram incluídos nos estudos de Fase 3. Não há dados disponíveis em participantes submetidos à diálise, embora não se esperem diferenças na farmacocinética nesta população (vide “3. Características farmacológicas - Propriedades farmacocinéticas” e “3. Características farmacológicas - Propriedades farmacocinéticas - Populações especiais - Insuficiência renal”).

Insuficiência hepática

Não é necessário ajuste da dose de REKAMBYIS® em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada (Child-Pugh A ou B). REKAMBYIS® não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh C) (vide “3. Características farmacológicas - Propriedades farmacocinéticas”).

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações adversas de estudos clínicos

Ao longo desta seção, reações adversas são relatadas. As reações adversas são eventos adversos que foram considerados razoavelmente associados ao uso de rilpivirina com base na avaliação abrangente das informações de eventos adversos disponíveis. Uma relação causal com a rilpivirina não pode ser estabelecida de forma confiável em casos individuais. Além disso, como os estudos clínicos são conduzidos em condições amplamente variadas, as taxas de reações adversas observadas nos estudos clínicos de um medicamento não podem ser comparadas diretamente às taxas dos estudos clínicos de outro medicamento e podem não refletir as taxas observadas na prática clínica.

As reações adversas (RAs) para REKAMBYIS® mais cabotegravir injetável foram identificadas principalmente a partir de estudos clínicos de Fase 3/3b e estão listadas na Tabela 12: 201584, FLAIR e 201585, ATLAS (dados agrupados, N = 591) e 207966-2M (N = 1045) na Semana 48. As RAs adicionais foram identificadas durante o início dos estudos nos programas de cabotegravir e rilpivirina.

REKAMBYIS® mais cabotegravir injetável foram administrados como um regime de combinação (mensalmente ou a cada dois meses). Quando as frequências diferiram entre os estudos de Fase 3/3b, a categoria de frequência mais alta é citada na Tabela 12.

As RAs mais frequentemente relatadas em estudos de dosagem mensal foram reações no local da injeção (até 84%), cefaleia (até 12%) e pirexia (10%).

As RAs mais frequentemente relatadas do estudo ATLAS-2M a cada 2 meses de dosagem foram reações no local da injeção (76%), cefaleia (7%) e pirexia (7%).

As RAs são listadas por classe de sistemas e órgãos (SOC) e frequência. As frequências são definidas como muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) e incomum ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$).

Tabela 12: Reações adversas observadas em pacientes adultos tratados com rilpivirina em combinação com cabotegravir¹

MedDRA Classe de Sistemas e Órgãos (SOC)	Frequência Categoria	RAs
Distúrbios do sistema imunitário	Incomum	síndrome de reativação imunológica ⁶
Distúrbios metabólicos e nutricionais	Comum	diminuição do apetite ⁶
Distúrbios Psiquiátricos	Comum	depressão, ansiedade, sonhos anormais, insônia
Distúrbios do Sistema Nervoso	Muito Comum	cefaleia
	Comum	tontura
	Incomum	sonolência, reações vasovagais (em resposta às injeções)
Distúrbios Gastrointestinais	Comum	náusea, vômito, dor abdominal ² , flatulência, diarreia, desconforto abdominal ⁶ , boca seca ⁶
Distúrbios Hepatobiliares	Incomum	hepatotoxicidade
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Comum	erupção cutânea ³
Distúrbios Musculoesqueléticos e do Tecido Conjuntivo	Comum	mialgia
Distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração	Muito comum	reações no local da injeção ⁴ (dor e desconforto, nódulo no local, endurecimento), pirexia ⁵
	Comum	reações no local da injeção ⁴ (inchaço, eritema, prurido, equimoses no local da injeção, calor, hematoma), fadiga, astenia, mal-estar
	Incomum	reações no local da injeção ⁴ (celulite, abscesso, anestesia, hemorragia, descoloração)
Investigações	Comum	aumento de peso
	Incomum	aumento das transaminases

¹ A frequência das ARs identificadas é baseada em todas as ocorrências relatadas das reações e não se limitam àquelas consideradas pelo menos possivelmente relacionadas pelo investigador.

² Dor abdominal inclui os seguintes termos preferenciais agrupados da MedDRA: dor abdominal, dor abdominal superior.

³ Erupção cutânea inclui os seguintes termos preferenciais agrupados no MedDRA: erupção cutânea, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea generalizada, erupção cutânea macular, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea morbiliforme, erupção cutânea papular, erupção cutânea pruriginosa.

⁴ As reações no local de injeção listadas na tabela foram relatadas em 2 ou mais indivíduos.

⁵ A pirexia inclui os seguintes termos preferenciais agrupados no MedDRA: sensação de calor, aumento da temperatura corporal, pirexia. A maioria das reações de pirexia foi relatada dentro de uma semana após as injeções.

⁶ Reações adversas adicionais observadas com rilpivirina oral em outros estudos.

O perfil total de segurança na Semana 96 e na Semana 124 no estudo FLAIR foi consistente com o observado na Semana 48, sem novos achados de segurança identificados. Na fase de extensão do estudo FLAIR, o início do regime de rilpivirina mais cabotegravir sem a introdução oral não foi associado a quaisquer novas preocupações de segurança relacionadas à omissão da fase de introdução oral.

O perfil de segurança geral na Semana 152 no estudo ATLAS-2M foi consistente com o observado na Semana 48 e na Semana 96, sem novos achados de segurança identificados.

Para reações adversas adicionais relatadas com EDURANT®, vide informações de prescrição de EDURANT®.

Descrição das reações adversas selecionadas

Reações no local da injeção (ISRs)

Em cada um dos três estudos de Fase 3/3b, até 1% dos indivíduos interromperam o tratamento com as injeções de rilpivirina e cabotegravir devido aos ISRs. Quando administrada mensalmente, de 30393 injeções, 6815 ISRs foram relatadas. Quando administrado a cada 2 meses, de 8470 injeções, 2.507 ISRs foram relatadas.

As reações no local da injeção foram geralmente leves (Grau 1, 70% a 75% dos indivíduos) ou moderadas (Grau 2, 27% a 36% dos indivíduos). De 3 a 4% dos indivíduos experimentaram ISRs graves (Grau 3), e nenhum indivíduo experimentou ISRs de Grau 4. A duração média das ISRs totais foi de 3 dias. A porcentagem de indivíduos relatando ISRs diminuiu ao longo do tempo.

Aumento de peso

Na Semana 48, os pacientes nos Estudos de Fase 3 FLAIR e ATLAS, que receberam rilpivirina mais cabotegravir, tiveram um ganho de peso médio de 1,5 kg de peso; aqueles no grupo de terapia antirretroviral atual (CAR) tiveram um ganho de peso médio de 1,0 kg (análise agrupada). Nos estudos individuais de Fase 3 FLAIR e ATLAS, os ganhos de peso médios nos braços de rilpivirina mais cabotegravir foram de 1,3 kg e 1,8 kg, respectivamente, em comparação com 1,5 kg e 0,3 kg nos braços de CAR. Na Semana 48, no estudo ATLAS-2M, o ganho de peso médio nos braços de dosagem de rilpivirina mais cabotegravir mensal e a cada 2 meses foi de 1,0 kg.

Mudanças em exames laboratoriais

Lípases elevadas foram observadas durante os estudos clínicos com REKAMBYS® mais cabotegravir; Aumentos de lipase de grau 3 e 4 ocorreram com maior incidência com REKAMBYS® mais cabotegravir em comparação com o grupo CAR. Essas elevações foram geralmente assintomáticas e não levaram à descontinuação. Aumentos assintomáticos da creatina fosfoquinase (CPK), principalmente em associação com exercícios, também foram relatados no tratamento de rilpivirina mais cabotegravir.

Transaminases elevadas (AST/ALT) foram observadas em pacientes que receberam rilpivirina mais cabotegravir durante os estudos clínicos. Essas elevações foram atribuídas principalmente à hepatite viral aguda. Alguns indivíduos em tratamento com rilpivirina oral mais cabotegravir oral tiveram elevações de transaminase atribuídas à suspeita de hepatotoxicidade relacionada ao medicamento; essas alterações foram reversíveis com a descontinuação do tratamento.

Aumentos pequenos e não progressivos na bilirrubina total (sem icterícia clínica) foram observados com o tratamento de rilpivirina mais cabotegravir. Essas alterações não são consideradas clinicamente relevantes, pois provavelmente refletem a competição entre o cabotegravir e a bilirrubina não conjugada por uma via de eliminação comum (UGT1A1).

Informações adicionais sobre populações especiais

Pacientes coinfectados com o vírus da hepatite B e/ou da hepatite C

Os pacientes com coinfecção da hepatite B foram excluídos dos estudos com REKAMBYS®. Não é recomendado iniciar REKAMBYS® em pacientes com coinfecção por hepatite B. Os médicos devem consultar as diretrizes atuais de tratamento para o manejo da infecção por HIV em pacientes coinfectados com o vírus da hepatite B.

Dados limitados estão disponíveis sobre REKAMBYS® em pacientes com coinfecção pelo vírus da hepatite C. Os pacientes coinfectados com hepatite C, sem infecção crônica avançada por hepatite C, não tinham risco aumentado de desenvolver hepatotoxicidade ou transaminases aumentadas durante o tratamento com rilpivirina mais cabotegravir em comparação com pacientes infectados apenas com HIV.

Em pacientes coinfectados com hepatite B ou C recebendo EDURANT®, a incidência de elevação das enzimas hepáticas foi maior do que em pacientes recebendo rilpivirina que não estavam coinfectados com

hepatite B ou C. A exposição farmacocinética da rilpivirina oral em pacientes coinfectados foi comparável à de pacientes sem coinfeção (vide “3. Características farmacológicas - Propriedades farmacocinéticas”).

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não existe um antídoto específico para a superdosagem com REKAMBYS®. A experiência humana de superdosagem com REKAMBYS® é limitada. Se ocorrer superdosagem, o paciente deve ser tratado com medidas de suporte e monitoramento dos sinais vitais e ECG (intervalo QT) conforme indicado clinicamente (vide medicamentos para prolongamento do QT). Uma vez que a rilpivirina se liga fortemente às proteínas plasmáticas, é improvável que a diálise resulte na remoção significativa da substância ativa.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro 1.1236.3443

Farm. Resp.: Erika Diago Rufino CRF/SP nº 57.310

Produzido e embalado (emb. primária) por:

Cilag AG

Schaffhausen – Suíça

Embalado (emb. secundária) por:

Stiftung altra Schaffhausen

Schaffhausen – Suíça

Ou

Produzido por:

Cilag AG

Schaffhausen - Suíça

Importado por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

São José dos Campos
Brasil

Registrado por:

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.

Avenida Presidente Juscelino Kubitschek, 2041, São Paulo – SP

CNPJ 51.780.468/0001-87



® Marca Registrada

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 23/04/2025.



CCDS 2401

VPS TV3.0

	HISTÓRICO DE BULAS									
	Dados da submissão eletrônica			Dados da petição que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Produto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
RekambyS (rilpivirina)	27/9/2024	1328984/24-9	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	30/4/2021	169319221-1	11306 - MEDICAMENTO NOVO - Registro de medicamento novo	20/5/2024	VPS: 2, 5, 7, 8 e Dizeres Legais VP: 4, 5 e Dizeres Legais	VP TV 1.0 /VPS TV 1.0	300 MG/ML SUS INJ LIB PROL IM CT FA VD TRANS X 2 ML 300 MG/ML SUS INJ LIB PROL IM CT FA VD TRANS X 3 ML
RekambyS (rilpivirina)	09/04/2025	0486415/25-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	21/2/2025	0258726/25-2	11107 RDC 73/2016 - NOVO - Ampliação do prazo de validade do medicamento	17/03/2025	VPS: 7 VP: 5	VP TV 2.0 /VPS TV 2.0	300 MG/ML SUS INJ LIB PROL IM CT FA VD TRANS X 2 ML 300 MG/ML SUS INJ LIB PROL IM CT FA VD TRANS X 3 ML
RekambyS (rilpivirina)	23/04/2025	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	23/04/2025	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	23/04/2025	VPS: Dizeres Legais VP: 4 e Dizeres Legais	VP TV 3.0 /VPS TV 3.0	300 MG/ML SUS INJ LIB PROL IM CT FA VD TRANS X 2 ML 300 MG/ML SUS INJ LIB PROL IM CT FA VD TRANS X 3 ML