▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas. **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO** 400 mg, Vocabria 400 mg suspensión inyectable de liberación prolongada, 600 mg, Vocabria 600 mg suspensión inyectable de liberación prolongada. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA** 400 mg, Cada vial contiene 400 mg de cabotegravir en 2 ml., 600 mg, Cada vial contiene 600 mg de cabotegravir en 3 ml. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA** Suspensión inyectable de liberación prolongada. Suspensión de color blanco a rosa claro. **4. DATOS CLÍNICOS 4.1 Indicaciones terapéuticas** Vocabria inyectable está indicado, en combinación con rilpivirina inyectable, para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) en adultos que están virológicamente suprimidos (ARN del VIH-1 <50 copias/ml) en un tratamiento antirretroviral estable, sin evidencia actual o previa de resistencia a, y sin fracaso virológico previo con, inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN) e inhibidores de la integrasa (INI) (ver secciones 4.2, 4.4 y 5.1). **4.2 Posología y forma de administración** Vocabria debe ser prescrito por un médico con experiencia en el manejo de la infección por el VIH. Cada inyección se debe administrar por un profesional sanitario.Vocabria inyectable está indicado para el tratamiento del VIH-1 en combinación con rilpivirina inyectable, por lo tanto, se debe consultar la información de prescripción de rilpivirina inyectable para ver la pauta posológica recomendada. Antes de iniciar Vocabria inyectable, los profesionales sanitarios deben haber seleccionado cuidadosamente a los pacientes que se ajusten al calendario de inyecciones requerido y asesorarles sobre la importancia de cumplir con las visitas programadas de dosificación para ayudar a mantener la supresión virológica y reducir el riesgo de rebote viral y el potencial desarrollo de resistencias si omiten dosis.Tras la interrupción de Vocabria y rilpivirina inyectables, es esencial empezar un tratamiento antirretroviral alternativo, con capacidad de supresión virológica completa no más tarde de un mes después de la última inyección de Vocabria cuando se administra mensualmente y no más tarde de dos meses después de la última inyección de Vocabria cuando se administra cada 2 meses (ver sección 4.4). El profesional sanitario y el paciente pueden optar por utilizar los comprimidos de cabotegravir como inducción oral antes de comenzar con Vocabria inyectable para evaluar la tolerabilidad a cabotegravir (ver Tabla 1), o bien pueden decidir administrar directamente las inyecciones de Vocabria (consulte la Tabla 2 para las recomendaciones de dosificación mensual y la Tabla 3 para la dosificación cada dos meses). Posología *Adultos Inducción oral* Cuando se decida hacer inducción oral, se debe tomar cabotegravir oral junto con rilpivirina oral durante aproximadamente un mes (al menos 28 días) para evaluar la tolerabilidad al cabotegravir y a la rilpivirina (ver sección 4.4). Se debe tomar un comprimido de 30 mg de cabotegravir con un comprimido de 25 mg de rilpivirina, una vez al día. Cuando los comprimidos de cabotegravir se administren con rilpivirina, se deben tomar con una comida (ver la información de prescripción de cabotegravir comprimidos). *Dosificación mensual Inyección inicial (600 mg correspondientes a una dosis de 3 ml)*. En el último día de dosificación inicial oral, la dosis inicial recomendada de Vocabria inyectable en adultos es una única inyección intramuscular de 600 mg. Vocabria inyectable y rilpivirina inyectable se deben administrar mediante inyección glútea en lugares separados en la misma visita. *Inyecciones de continuación (400 mg correspondientes a una dosis de 2 ml)* Tras la inyección inicial, la dosis de las inyecciones de continuación de Vocabria en adultos es una única inyección intramuscular mensual de 400 mg. Vocabria inyectable y rilpivirina inyectable se deben administrar mediante inyección glútea en lugares separados en la misma visita. Las inyecciones se pueden administrar a los pacientes hasta 7 días antes o después de la fecha programada para la inyección mensual de 400 mg.

Tabla 1 Pauta recomendada de inducción oral en adultos

	INDUCCIÓN ORAL
Medicamento	**Durante 1 mes (al menos 28 días), seguido de la inyección inicial[a]**
Vocabria	30 mg una vez al día
Rilpivirina	25 mg una vez al día

[a] Consulte la Tabla 2 para la pauta recomendada de dosificación intramuscular mensual y la Tabla 3 para la pauta recomendada de dosificación intramuscular cada dos meses.

Dosificación cada 2 meses Inyecciones iniciales (mes 2 y 3) – separadas 1 mes (dosis de 600 mg). En el último día del tratamiento antirretroviral actual o de la inducción oral, la dosis inicial recomendada de Vocabria inyectable en adultos es una única inyección intramuscular de 600 mg (mes 2). Un mes más tarde (mes 3), se debe administrar una segunda inyección intramuscular de Vocabria de 600 mg. Los pacientes pueden recibir la segunda de las inyecciones iniciales de 600 mg hasta 7 días antes o después de la fecha programada de dosificación. Las inyecciones de Vocabria y rilpivirina se deben administrar mediante inyección glútea en lugares separados en la misma visita *Inyecciones de continuación (mes 5 en adelante)– separadas 2 meses (dosis de 600 mg)* Tras las inyecciones iniciales, la dosis de continuación recomendada de Vocabria en adultos es una única inyección intramuscular de 600 mg (mes 5 en adelante) administrada cada 2 meses. Las inyecciones de Vocabria y rilpivirina se deben administrar mediante inyección glútea en lugares separados en la misma visita. Los pacientes pueden recibir las inyecciones hasta 7 días antes o después de la fecha programada para la inyección de 600 mg cada 2 meses.

Tabla 2: Pauta recomendada de dosificación intramuscular mensual en adultos

	INYECCIÓN INICIAL	INYECCIONES DE CONTINUACIÓN
Medicamento	**Sin inducción oral: mes 1 o tras la inducción oral: mes 2**	**Un mes después de la inyección inicial y mensualmente en adelante**
Vocabria	600 mg	400 mg
Rilpivirina	900 mg	600 mg

Dosificación cada 2 meses Inyecciones iniciales – separadas 1 mes (dosis de 600 mg)
En el último día del tratamiento antirretroviral actual o de la inducción oral, la dosis inicial recomendada de Vocabria inyectable en adultos es una única inyección intramuscular de 600 mg. Un mes más tarde, se debe administrar una segunda inyección intramuscular de Vocabria de 600 mg. Los pacientes pueden recibir la segunda de las inyecciones iniciales de 600 mg hasta 7 días antes o después de la fecha programada de dosificación. Las inyecciones de Vocabria y rilpivirina se deben administrar mediante inyección glútea en lugares separados en la misma visita. Inyecciones de continuación – separadas 2 meses (dosis de 600 mg). Tras las inyecciones iniciales, la dosis de continuación recomendada de Vocabria en adultos es una única inyección intramuscular de 600 mg administrada cada 2 meses. Las inyecciones de Vocabria y rilpivirina se deben administrar mediante inyección glútea en lugares separados en la misma visita. Los pacientes pueden recibir las inyecciones hasta 7 días antes o después de la fecha programada para la inyección de 600 mg cada 2 meses.

Tabla 3: Pauta recomendada de dosificación intramuscular cada 2 meses en adultos

	INYECCIONES INICIALES	INYECCIONES DE CONTINUACIÓN
Medicamento	**Sin inducción oral: meses 1 y 2 o tras la inducción oral: meses 2 y 3**	**Dos meses después de la inyección inicial y cada 2 meses en adelante**
Vocabria	600 mg	600 mg
Rilpivirina	900 mg	900 mg

Recomendaciones posológicas al cambiar una pauta de inyecciones mensuales a una pauta cada 2 meses Los pacientes que cambien de una pauta de inyecciones de continuación mensuales a una pauta de inyecciones cada 2 meses, deben recibir una única inyección intramuscular de 600 mg de cabotegravir un mes después de la última dosis de inyección de continuación de 400 mg y a partir de entonces, 600 mg cada 2 meses. *Recomendaciones posológicas al cambiar de una pauta de inyecciones cada 2 meses a una pauta de inyecciones mensuales* Los pacientes que cambien de una pauta de inyecciones de continuación cada 2 meses a una pauta de inyecciones mensual, deben recibir una única inyección intramuscular de 400 mg de cabotegravir 2 meses después de la última dosis de inyección de continuación de 600 mg y a partir de entonces, 400 mg mensualmente. *Dosis omitidas* Los pacientes que falten a una visita programada de inyección deben ser reevaluados clínicamente para asegurar que la reanudación del tratamiento continúa siendo apropiada. Ver las Tablas 4 y 5 para consultar las recomendaciones posológicas tras una inyección omitida. *Omisión de la inyección mensual* Si un paciente tiene previsto omitir una visita programada de inyección de Vocabria más de 7 días, se puede usar el régimen oral (un comprimido de 30 mg de cabotegravir y un comprimido de 25 mg de rilpivirina, una vez al día) para reemplazar hasta 2 visitas consecutivas de inyecciones mensuales. Para pautas orales que duren más de dos meses, se recomienda usar un tratamiento oral alternativo. La primera dosis de una pauta oral se debe tomar un mes (+/- 7 días) después de las últimas dosis inyectables de Vocabria y rilpivirina. La dosificación inyectable se debe reanudar el día en que se complete la dosificación oral, como se recomienda en la Tabla 4. **Tabla 4: Recomendaciones posológicas de Vocabria después de la omisión de las inyecciones o del tratamiento oral de los pacientes con dosificación de inyección mensual**

Tiempo desde la última inyección	Recomendación
≤2 meses:	Continuar con la pauta de dosificación de inyección mensual de 400 mg tan pronto como sea posible.
>2 meses:	Reiniciar al paciente con la dosis de 600 mg, y un mes después continuar la pauta de dosificación de inyección mensual de 400 mg.

Inyección cada 2 meses omitida Si un paciente anticipa que no va a poder asistir a una visita programada de inyección de Vocabria (incluyendo el margen de 7 días), se puede usar el régimen oral (un comprimido de 30 mg de cabotegravir y un comprimido de 25 mg de rilpivirina, una vez al día) para reemplazar una visita de inyección cada 2 meses. Para pautas orales que duren más de dos meses, se recomienda usar un tratamiento oral alternativo. La primera dosis de una pauta oral se debe tomar dos meses (+/- 7 días) después de las últimas dosis inyectables de Vocabria y rilpivirina. La dosificación inyectable se debe reanudar el día en que se complete la dosificación oral, como se recomienda en la Tabla 5.

Tabla 5: Recomendaciones posológicas de Vocabria inyectable después de la omisión de inyecciones o de tratamiento oral para pacientes con dosificación de inyección cada dos meses

Visita de inyección omitida	Tiempo transcurrido desde la última inyección	Recomendación (todas las inyecciones son de 3 ml)
Inyección 2	**≤2 meses**	Reanudar con la inyección de 600 mg tan pronto como sea posible y luego continuar con la pauta de dosificación cada 2 meses.
	>2 meses	Reiniciar al paciente con la dosis de 600 mg, seguido de una segunda inyección inicial de 600 mg un mes después. Después continuar con la pauta de dosificación cada 2 meses.
Inyección 3 o posterior	**≤3 meses**	Reanudar con la inyección de 600 mg tan pronto como sea posible y luego continuar con la pauta de dosificación cada 2 meses.
	>3 meses	Reiniciar al paciente con la dosis de 600 mg, seguido de una segunda inyección inicial de 600 mg un mes después. Después continuar con la pauta de dosificación cada 2 meses.

Pacientes de edad avanzada No se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada. Hay datos limitados disponibles acerca del uso de cabotegravir en pacientes de 65 años de edad en adelante (ver sección 5.2). *Insuficiencia renal* No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a grave (CLcr <30 ml/min y no en diálisis [ver sección 5.2]). No se ha estudiado cabotegravir en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal que reciben terapia de reemplazo renal. Como cabotegravir presenta una alta afinidad a proteínas, superior al 99%, no se espera que la diálisis altere la exposición a

cabotegravir. Si se administra a un paciente en terapia de reemplazo renal, cabotegravir se debe usar con precaución. *Insuficiencia hepática* No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (clase A o B en la escala de Child-Pugh). No se ha estudiado cabotegravir en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C en la escala de Child-Pugh, [ver sección 5.2]). Si se administra a un paciente con insuficiencia hepática grave, cabotegravir se debe usar con precaución. *Población pediátrica* No se ha establecido la seguridad y eficacia de cabotegravir en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos. Forma de administración Vía intramuscular (IM). Se debe tener cuidado para evitar la inyección accidental en un vaso sanguíneo. Vocabria inyectable debe ser administrado por un profesional sanitario. Para consultar las instrucciones de administración, ver "Instrucciones de Uso" en el prospecto. La inyección de Vocabria siempre se debe administrar conjuntamente con la inyección de rilpivirina. El orden de las inyecciones no es importante. Se debe consultar la información de prescripción de rilpivirina inyectable para conocer la dosis recomendada. Cuando se administre una inyección de Vocabria, el profesional sanitario debe tener en cuenta el Índice de Masa Corporal (IMC) del paciente para asegurar que la aguja es suficientemente larga para alcanzar el músculo glúteo. Sostenga el vial firmemente y agite vigorosamente durante 10 segundos. Invierta el vial y compruebe la resuspensión. Debería verse uniforme. Si la suspensión no es uniforme, vuelva a agitar el vial. Es normal que se vean pequeñas burbujas de aire. Las inyecciones se deben administrar en la zona ventroglútea (recomendada) o dorsoglútea. **4.3 Contraindicaciones** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Uso concomitante de Vocabria junto con rifampicina, rifapentina, carbamazepina, oxocarbazepina, fenitoína o fenobarbital (ver sección 4.5). **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Riesgo de resistencias tras la interrupción del tratamiento

Para minimizar el riesgo de desarrollo de resistencias, es esencial instaurar un tratamiento antirretroviral alternativo que produzca supresión virológica completa no más tarde de un mes tras la última inyección de Vocabria, cuando se dosifique mensualmente y no más tarde de dos meses tras la última inyección de Vocabria cuando se dosifique cada 2 meses.

Si se sospecha un fracaso virológico, se debe instaurar un tratamiento alternativo lo antes posible. Propiedades de acción prolongada de Vocabria inyectable Los médicos deben tener en cuenta las características de liberación prolongada de Vocabria inyectable cuando se interrumpa el medicamento (ver secciones 4.5, 4.6, 4.7 y 4.9) ya que pueden permanecer concentraciones residuales de cabotegravir en la circulación sistémica de los pacientes durante periodos prolongados de tiempo (hasta 12 meses o más). Factores basales asociados a fracaso virológico Antes de comenzar el tratamiento, se debe tener en cuenta que el análisis multivariante indica que la combinación de al menos 2 de los siguientes factores basales puede estar asociada a un mayor riesgo de fracaso virológico: mutaciones archivadas de resistencia a rilpivirina, subtipo A6/A1 del VIH-1 o IMC ≥30 kg/m2. En pacientes cuya historia de tratamiento antirretroviral esté incompleta o sea incierta, sin test de resistencias basales previos al inicio de tratamiento, se debe tener precaución ante la presencia del subtipo A6/A1 del VIH-1 o de un IMC ≥30 kg/m2 (ver sección 5.1). Reacciones de hipersensibilidad Se han notificado reacciones de hipersensibilidad en asociación con inhibidores de la integrasa. Estas reacciones se caracterizaron como erupción cutánea, hallazgos constitucionales y, a veces, disfunción orgánica, incluyendo lesiones hepáticas. El tratamiento con Vocabria y otros medicamentos sospechosos se debe interrumpir inmediatamente si se desarrollan signos o síntomas de hipersensibilidad (que incluyen, pero no se limitan a, erupción grave o erupción acompañada de fiebre, malestar general, fatiga, dolor muscular o articular, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, hepatitis, eosinofilia o angioedema). Se debe controlar el estado clínico, incluyendo las aminotransferasas hepáticas, e iniciar el tratamiento apropiado (ver sección 4.2, Propiedades de acción prolongada de Vocabria inyectable, sección 4.8 y sección 5.1). Hepatotoxicidad Se ha notificado hepatotoxicidad en un número limitado de pacientes que recibían Vocabria con y sin enfermedad hepática conocida preexistente (ver sección 4.8). La administración de cabotegravir en inducción oral se utilizó en los estudios clínicos para ayudar a identificar pacientes que podían tener riesgo de hepatotoxicidad. Se recomienda controlar los valores hepáticos e interrupir el tratamiento con Vocabria si se sospecha de hepatotoxicidad (ver Propiedades de acción prolongada de Vocabria inyectable). Co-infección de VHB/VHC Los pacientes co-infectados con hepatitis B fueron excluídos de los estudios con Vocabria. No se recomienda iniciar el tratamiento con Vocabria en pacientes co-infectados de hepatitis B. Los médicos se deben referir a las guías actuales de tratamiento de la infección de VIH en pacientes co-infectados con el virus de la hepatitis B. Hay datos limitados disponibles en pacientes co-infectados por hepatitis C. Se recomienda monitorizar la función hepática en pacientes co-infectados por hepatitis C. Interacción con otros medicamentos Se debe tener precaución al prescribir Vocabria inyectable junto con medicamentos que puedan reducir su exposición (ver sección 4.5). No se recomienda el uso concomitante de Vocabria inyectable y rifabutina (ver sección 4.5). Transmisión del VIH A pesar de que se ha probado que la supresión viral con un tratamiento antirretroviral eficaz reduce de manera sustancial el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones para prevenir la transmisión, conforme a las guías nacionales. Síndrome de reconstitución inmune En pacientes infectados por el VIH que presentan deficiencia inmunitaria grave en el momento de iniciar un tratamiento antirretroviral (TAR) combinado, puede aparecer una reacción inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar cuadros clínicos graves, o empeoramiento de los síntomas. Normalmente, estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después de iniciar el TAR. Algunos ejemplos relevantes son la retinitis por citomegalovirus, infecciones generalizadas y/o localizadas por micobacterias y neumonía causada por *Pneumocystis jirovecii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio e instaurar un tratamiento cuando sea necesario. También, se han notificado trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedades de Graves y la hepatitis autoinmune) durante la reconstitución inmune, sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden aparecer muchos meses después del inicio del tratamiento. Infecciones oportunistas Se debe advertir a los pacientes de que Vocabria o cualquier otra terapia antirretroviral no cura la infección por el VIH y que todavía pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por el VIH. Por lo tanto, los pacientes deben permanecer bajo estrecha observación clínica por médicos con experiencia en el manejo de estas enfermedades asociadas al VIH. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción** Vocabria inyectable, en combinación con rilpivirina inyectable, está indicado para el tratamiento del VIH-1, por lo tanto, para interacciones asociadas se debe consultar la información de prescripción de rilpivirina inyectable. Efecto de otros medicamentos en la farmacocinética de cabotegravir Cabotegravir se metaboliza principalmente por la uridina difosfato glucuronosil transferasa (UGT) 1A1 y, en menor medida, por la UGT1A9. Se espera que los medicamentos que sean potentes inductores de la UGT1A1 o la UGT1A9, disminuyan las concentraciones plasmáticas de cabotegravir provocando una falta de eficacia (ver sección 4.3 y Tabla 6 a continuación). En los metabolizadores lentos de UGT1A1, que representan una inhibición clínica máxima de UGT1A1, el AUC, C_{max} y C_{tau} medios de cabotegravir oral aumentaron hasta 1,5 veces. El efecto de un inhibidor de UGT1A1 puede ser ligeramente más pronunciado; sin embargo, teniendo en cuenta los márgenes de seguridad de cabotegravir, no se espera que este aumento sea clínicamente relevante. Por lo tanto, no se recomiendan ajustes de dosis para Vocabria en presencia de inhibidores de UGT1A1 (p. Ej., atazanavir, erlotinib, sorafenib). Cabotegravir es sustrato de la glicoproteína P (P-gp) y de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), sin embargo, dada su alta permeabilidad, no se espera alteración en la absorción cuando se administre conjuntamente con inhibidores de la P-gp o la BRCP. Efecto de cabotegravir en la farmacocinética de otros medicamentos *In vivo*, cabotegravir no tuvo un efecto sobre midazolam, un sustrato del citocromo P450 (CYP) 3A4. *In vitro*, cabotegravir no indujo CYP1A2, CYP2B6 ni CYP3A4. *In vitro* cabotegravir inhibió los transportadores de aniones orgánicos (OAT) 1 (IC_{50}=0,81 μM) y OAT3 (IC_{50}=0,41 μM). Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se administren concomitantemente con sustratos de OAT1/3 de estrecho margen terapéutico (p. Ej., metotrexato). Las inyecciones de Vocabria y rilpivirina están pensadas para su uso como un régimen completo para el tratamiento de la infección por el VIH-1 y no se deben administrar con otros medicamentos antirretrovirales para el tratamiento del VIH. La siguiente información sobre las interacciones fármaco-fármaco con otros medicamentos antirretrovirales se proporciona en caso de que se suspendan las inyecciones de Vocabria y rilpivirina y sea necesario iniciar una terapia antiviral alternativa (ver sección 4.4). En base al perfil de interacción *in vitro* y clínico del fármaco, no se espera que cabotegravir altere las concentraciones de otros medicamentos antirretrovirales incluyendo inhibidores de la proteasa, inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido, inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos, inhibidores de la integrasa, inhibidores de entrada o ibalizumab. No se han realizado estudios de interacción de fármaco con cabotegravir inyección. Los datos de interacción del fármaco que se proporcionan en la Tabla 6 se han obtenidos de estudios con cabotegravir oral (el aumento se indica como "↑", disminución "↓", sin cambio "↔", el área bajo la curva de concentración versus tiempo "AUC", la concentración máxima observada "C_{max}", la concentración al final del intervalo de administración "Cτ").

Tabla 6: Interacciones con otros medicamentos

Medicamentos por áreas terapéuticas	**Interacción** Cambio en la media geométrica (%)	**Recomendaciones relativas a la administración conjunta**
Medicamentos antirretrovirales		
Inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido: Etravirina	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 1% C_{max} ↑ 4% Cτ ↔ 0%	Etravirina no cambió significativamente la concentración plasmática de cabotegravir. No se necesita ajustar la dosis de Vocabria cuando se inician las inyecciones tras el uso de etravirina.
Inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido: Rilpivirina	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 12% C_{max} ↑ 5% Cτ ↑ 14% Rilpivirina ↔ AUC ↓ 1% C_{max} ↓ 4% Cτ ↓ 8%	Rilpivirina no cambió significativamente la concentración plasmática de cabotegravir. No se necesita ajustar la dosis de Vocabria inyectable cuando se administre conjuntamente con rilpivirina.
Anticonvulsivantes		
Carbamazepina Oxcarbazepina Fenitoína Fenobarbital	Cabotegravir ↓	Los inductores metabólicos pueden disminuir de forma significativa la concentración plasmática de cabotegravir. El uso concomitante está contraindicado (ver sección 4.3).
Antimicobacterianos		
Rifampicina	Cabotegravir ↓ AUC ↓ 59% C_{max} ↓ 6%	La rifampicina disminuyó significativamen-te la concentración plasmática de cabote-gravir lo cual es probable que resulte en una pérdida de efecto terapéutico. No se han establecido recomendaciones posológicas para la administración con-junta de Vocabria con rifampicina y la administración conjunta de Vocabria con rifampicina está contraindicada (ver sección 4.3).
Rifapentina	Cabotegravir ↓	La rifapentina puede disminuir significati-vamente la concentración plasmática de cabotegravir. El uso concomitante está contraindicado (ver sección 4.3).
Rifabutina	Cabotegravir ↓ AUC ↓ 21% C_{max} ↓ 17% Cτ ↓ 8%	La rifabutina puede disminuir significativa-mente la concentración plasmática de cabotegravir. Se debe evitar el uso concomitante.
Anticonceptivos orales		

Etinilestradiol (EE) y levonorgestrel (LNG)	EE ↔ AUC ↑ 2% C_{max} ↓ 8% Cτ ↔ 0% LNG ↔ AUC ↑ 12% Cmax ↑ 5% Cτ ↑ 7%	Cabotegravir no cambió significativamente las concentraciones plasmáticas de etinilestradiol y levonorgestrel a un nivel clínicamente relevante. No se necesita ajustar la dosis de anticonceptivos orales cuando se administren conjuntamente con Vocabria.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia Embarazo Hay datos limitados relativos al uso de cabotegravir en mujeres embarazadas. No se conoce el efecto de Vocabria durante el embarazo humano. Cabotegravir no fue teratogénico cuando se estudió en ratas y conejas preñadas, pero exposiciones superiores a la dosis terapéutica mostraron toxicidad para la reproducción en animales (ver sección 5.3). No se conoce la relevancia para el embarazo humano. No se recomienda utilizar Vocabria inyectable durante el embarazo a no ser que el beneficio esperado justifique el riesgo potencial para el feto. Se ha detectado cabotegravir en la circulación sistémica hasta 12 meses o más después de una inyección (ver sección 4.4). Lactancia Aunque no se ha confirmado en humanos, se espera que cabotegravir se excrete a través de la leche materna en base a datos en animales. El cabotegravir puede estar presente en la leche materna hasta 12 meses o más después de la última inyección de cabotegravir. Se recomienda que las mujeres infectadas por el VIH no den el pecho a sus hijos bajo ninguna circunstancia para evitar la transmisión del VIH. Fertilidad No hay datos sobre el efecto de cabotegravir en la fertilidad humana masculina o femenina. Los estudios realizados en animales no sugieren efectos de cabotegravir sobre la fertilidad masculina o femenina (ver sección 5.3). **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas** Se debe informar a los pacientes de que se ha notificado mareo, fatiga y somnolencia durante el tratamiento con Vocabria inyectable. Al valorar la capacidad de los pacientes para conducir o manejar maquinaria, se debe tener en cuenta el estado clínico del paciente y el perfil de reacciones adversas de Vocabria inyectable. **4.8 Reacciones adversas** Resumen del perfil de seguridad Las reacciones adversas (RA) que se notificaron más frecuentemente en los estudios de dosificación mensual fueron reacciones en el lugar de inyección (hasta un 84%), cefalea (hasta un 12%) y pirexia[4] (10%). Las RA más frecuentemente notificadas en la dosificación cada 2 meses en el estudio ATLAS-2M, fueron reacciones en el lugar de inyección (76%), cefalea (7%) y pirexia[4] (7%). Tabla de reacciones adversas Las RA identificadas para cabotegravir y rilpivirina, de acuerdo a la clasificación por órganos y sistemas y por frecuencia, se especifican en la Tabla 7. Las frecuencias se definen como muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000).

Tabla 7: Resumen de reacciones adversas[1]

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	**Categoría de frecuencia**	**RA para el régimen de Vocabria + rilpivirina**
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Hipersensibilidad*
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Depresión Ansiedad Sueños anormales Insomnio
	Poco frecuentes	Intento de suicidio; ideación suicida (especialmente en pacientes con antecedentes de enfermedad psiquiátrica)
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
	Frecuentes	Mareo
	Poco frecuentes	Somnolencia Reacciones vasovagales (en respuesta a inyecciones)
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Náuseas Vómitos Dolor abdominal[2] Flatulencias Diarrea
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	Hepatotoxicidad
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción[3]
	Poco frecuentes	Urticaria* Angioedema*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Mialgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Reacciones en el lugar de inyección (dolor y molestia, nódulo, induración) Pirexia[4]
	Frecuentes	Reacciones en el lugar de inyección (hinchazón, eritema, prurito, cardenales, calor, hematoma) Fatiga Astenia Malestar
	Poco frecuentes	Reacciones en el lugar de inyección (celulitis, absceso, anestesia, hemorragia, decoloración)
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Aumento de peso
	Poco frecuentes	Aumento de las transaminasas Aumento de bilirrubina en sangre

[1]La frecuencia de las RA identificadas se basa en todos los acontecimientos aparecidos notificados y no se limita a aquellos considerados al menos posiblemente relacionados por el investigador.
[2]Dolor abdominal incluye el siguiente término preferente agrupado en MedDRA: dolor abdominal, dolor abdominal alto.
[3]Erupción incluye los siguientes términos preferentes agrupados en MedDRA: erupción, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción morbiliforme, erupción papular, erupción prurítica.
[4]La pirexia incluye los siguientes términos preferentes agrupados en MedDRA: sensación de mucho calor, temperatura corporal elevada. La mayoría de los episodios de pirexia se notificaron en la primera semana tras las inyecciones.
*Consulte la sección 4.4
En general, el perfil de seguridad a 96 y 124 semanas en el estudio FLAIR fue consistente con el observado a semana 48, sin nuevos hallazgos de seguridad identificados. En la fase de extensión del estudio FLAIR, al iniciar directamente el régimen de inyección de Vocabria y rilpivirina no se identificaron nuevos problemas de seguridad asociados a la omisión de la fase de inducción oral (ver sección 5.1). Descripción de reacciones adversas seleccionadas *Reacciones locales en el lugar de inyección (RLI)* Un 1% de los pacientes interrumpieron el tratamiento con Vocabria más rilpivirina por RLI. Cuando se dosificó mensualmente, hasta un 84% de los pacientes notificaron RLI; de 30.393 inyecciones, se notificaron 6.815 RLI. Cuando se dosificó cada 2 meses, un 76% de los pacientes notificaron RLI; de 8.470 inyecciones, se notificaron 2.507 RLI. Las RLI fueron generalmente leves (Grado 1, en un 70% a 75% de los sujetos) o moderadas (Grado 2, en un 27% a 36% de los sujetos). Del 3% al 4% de los sujetos experimentaron RLI graves (Grado 3). Globalmente, la mediana de duración de las RLI fue de 3 días. El porcentaje de sujetos que notificaron RLI disminuyó con el tiempo. *Aumento de peso* A semana 48, los sujetos de los estudios FLAIR y ATLAS que recibieron Vocabria más rilpivirina ganaron una mediana de 1,5 kg de peso, los sujetos que continuaron con su tratamiento antirretroviral actual (TAR actual) ganaron una mediana de 1,0 kg (análisis agrupado). En los estudios individuales FLAIR y ATLAS, la mediana de la ganancia de peso en los brazos de Vocabria más rilpivirina fue de 1,3 kg y 1,8 kg respectivamente, en comparación con 1,5 kg y 0,3 kg en los brazos de TAR actual. A semana 48, en el estudio ATLAS-2M la mediana de ganancia de peso en los dos brazos de dosificación de Vocabria más rilpivirina mensual y cada 2 meses fue de 1,0 kg. *Cambios en los análisis bioquímicos* Con el tratamiento de Vocabria más rilpivirina se observaron pequeños incrementos no progresivos de la bilirrubina total (sin ictericia clínica). Estos cambios no se consideran clínicamente relevantes, ya que probablemente reflejan la competencia entre el cabotegravir y la bilirrubina no conjugada por una vía de aclaramiento común (UGT1A1). Se observaron transaminasas elevadas (ALT/AST) en sujetos que recibieron Vocabria más rilpivirina durante los estudios clínicos. Estas elevaciones se atribuyeron principalmente a la hepatitis viral aguda. Algunos sujetos en terapia oral presentaron elevaciones de transaminasas atribuidas a sospecha de hepatotoxicidad relacionada con el fármaco, estos cambios fueron reversibles al interrumpir el tratamiento (ver sección 4.4). Se observaron niveles elevados de lipasas con Vocabria más rilpivirina en los ensayos clínicos; la incidencia de los aumentos de grado 3 y 4 de lipasa fue mayor para Vocabria más rilpivirina en comparación con el TAR actual. Estas elevaciones fueron generalmente asintomáticas y no dieron lugar a la interrupción del tratamiento de Vocabria más rilpivirina. En el estudio ATLAS-2M se notificó un caso de pancreatitis mortal con aumento de grado 4 de lipasa y presencia de factores de confusión (incluidos antecedentes de pancreatitis), para el cual no se pudo descartar la causalidad del régimen inyectable. Notificación de sospechas de reacciones adversas Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es. **4.9 Sobredosis** No hay un tratamiento específico para la sobredosis de Vocabria. Si se produce una sobredosis, se debe administrar al paciente un tratamiento de soporte con supervisión apropiada, según sea necesario. Se sabe que cabotegravir se une en gran medida a proteínas plasmáticas; por lo tanto, es poco probable que la diálisis ayude a eliminar el medicamento del cuerpo. El manejo de la sobredosis con Vocabria inyectable debe tener en cuenta la exposición prolongada al medicamento después de una inyección. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS 5.1 Propiedades farmacodinámicas** Grupo farmacoterapéutico: Antivirales de uso sistémico, inhibidor de la integrasa, código ATC: J05AJ04. Mecanismo de acción Cabotegravir inhibe la integrasa del VIH uniéndose al sitio activo de la integrasa y bloqueando la transferencia de la cadena de la integración de ácido desoxirribonucleico (ADN) retroviral, que es esencial para el ciclo de replicación del VIH. Efectos farmacodinámicos *Actividad antiviral en cultivo celular* Cabotegravir mostró actividad antiviral frente a cepas de laboratorio de VIH-1 de tipo salvaje con una concentración media de cabotegravir necesaria para reducir la replicación viral en un 50 por ciento (CE_{50}) de 2,22 nM en células mononucleares de sangre periférica (por sus siglas en inglés, PBMCs), 0,74 nM en células 293T y 0,57 nM en

células MT-4. Cabotegravir demostró actividad antiviral en cultivo celular frente a un panel de 24 aislados clínicos de VIH-1 (tres de cada subtipo del grupo M: A, B, C, D, E, F, y G, y tres del grupo O) con valores de CE_{50} que oscilaron entre 0,02 nM y 1,06 nM. Los valores CE_{50} de cabotegravir frente a tres aislados clínicos de VIH-2 oscilaron entre 0,10 nM y 0,14 nM. No hay datos clínicos disponibles en pacientes con VIH-2. *Actividad antiviral en combinación con otros medicamentos* Ningún medicamento con actividad anti-VIH inherente fue antagonista de la actividad antirretroviral de cabotegravir (se realizaron evaluaciones in vitro en combinación con rilpivirina, lamivudina, tenofovir y emtricitabina). *Resistencia in vitro* Aislamiento de VIH-1 de tipo salvaje y actividad frente a cepas resistentes: El pasaje seriado se utiliza para estudiar la evolución de la resistencia *in vitro*. Cuando se utilizó la cepa de laboratorio VIH-1 IIIB durante el pasaje a lo largo de 112 días no se observaron virus con un incremento en la CE_{50} de cabotegravir de >10 veces. Tras el pasaje de VIH-1 de tipo salvaje (con el polimorfismo T124A) en presencia de cabotegravir emergieron las siguientes mutaciones en la integrasa (IN): Q146L (rango de *Fold Change* [FC]=1,3-4,6), S153Y (rango de FC=2,8-8,4) e I162M (FC=2,8). Como se señala anteriormente, la detección de T124 es la selección de una variante minoritaria preexistente sin sensibilidad diferencial a cabotegravir. Durante el pasaje de VIH-1 de tipo salvaje NL-432 no se seleccionaron sustituciones de aminoácidos en la región de la integrasa en presencia de 6,4 nM de cabotegravir a Día 56. De entre los mutantes múltiples, el mayor FC lo presentaron los mutantes que contenían Q148K o Q148R. E138K/Q148H resultó en una disminución de 0,92 veces en la sensibilidad a cabotegravir pero E138K/Q148R resultó en una disminución de 12 veces en la sensibilidad y E138K/Q148K resultó en una disminución de 81 veces en la sensibilidad a cabotegravir. G140C/Q148R y G140S/Q148R dieron como resultado una disminución de 22 y 12 veces en la sensibilidad a cabotegravir respectivamente. Si bien N155H no alteró la sensibilidad a cabotegravir, N155H/Q148R resultó en una disminución de 61 veces en la sensibilidad a cabotegravir. Otros mutantes múltiples, que resultaron en una FC de entre 5 y 10: T66K/L74M (FC=6,3); G140S/Q148K (FC=5,6); G140S/Q148H (FC=6,1) y E92Q/N155H (FC=5,3). *Resistencia in vivo* El número de sujetos que cumplieron criterios de Fracaso Virológico Confirmado (FVC) en el análisis agrupado de los ensayos FLAIR y ATLAS fue bajo. En el análisis agrupado, hubo 7 FVC con cabotegravir más rilpivirina (7/591; 1,2%) y 7 FVC con la pauta de TAR actual (7/591; 1,2%). Los tres FVC con cabotegravir más rilpivirina en el estudio FLAIR que presentaron resistencias tenían VIH-1 Subtipo A1. Además, 2 de los 3 FVC presentaron la mutación emergente Q148R asociada a resistencia al inhibidor de la integrasa, mientras que uno de los tres presento la G140R que confiere sensibilidad fenotípica reducida a cabotegravir. Los 3 FVC tenían una mutación asociada a resistencia a rilpivirina: K101E, E138E/A/K/T o E138K, y dos de los tres mostraron sensibilidad fenotípica reducida a rilpivirina. Los 3 FVC en el estudio ATLAS tenían VIH-1 subtipos A, A1 y AG. Uno de los tres FVC presentaba en el momento del fracaso la mutación N155H asociada a resistencia a INI, con sensibilidad fenotípica a cabotegravir reducida. Los tres FVC presentaban una mutación asociada a resistencia a rilpivirina en el momento del fracaso: E138A, E138E/K o E138K, y mostraron sensibilidad fenotípica reducida a rilpivirina. En dos de estos tres FVC, las mutaciones asociadas a resistencia a rilpivirina observadas en el momento del fracaso también se detectaron basalmente en ADN del VIH-1 en PBMCs. El séptimo FVC (FLAIR) nunca llegó a recibir inyecciones. Las mutaciones asociadas a resistencia a cabotegravir inyectable de acción prolongada que se observaron en el análisis agrupado de los ensayos ATLAS y FLAIR fueron G140R (n=1), Q148R (n=2), y N155H (n=1). En el estudio ATLAS-2M, 10 sujetos cumplieron criterios de FVC a semana 48: 8 sujetos (1,5%) en el brazo de dosificación cada 8 semanas (Q8W) y 2 sujetos (0,4%) en el brazo de dosificación cada 4 semanas (Q4W). Ocho sujetos cumplieron los criterios de FVC a semana 24 o antes. Basalmente, en el brazo Q8W, 5 sujetos tenían las mutaciones asociadas a resistencia a rilpivirina Y181Y/C + H221H/Y, Y188Y/F/H/L, Y188L, E138A o E138E/A y 1 sujeto presentaba la mutación de resistencia a cabotegravir, G140G/R (además de la citada Y188Y/F/H/L). En el momento del Fracaso Virológico Sospechado (FVS) en el brazo Q8W, 6 sujetos tenían mutaciones asociadas a resistencia a rilpivirina; 2 sujetos además seleccionaron la K101E y 1 sujeto la E138E/K entre el momento basal y el FVS. El FC de rilpivirina era superior al *cut-off* biológico para 7 sujetos oscilando entre 2,4 y 15. Cinco de los 6 sujetos con mutaciones asociadas a resistencia a rilpivirina, también tenían mutaciones asociadas a resistencia a inhibidores de la integrasa (INI), N155H (n=2); Q148R; Q148Q/R+N155N/H (n=2). La mutación en la integrasa, L74I, se identificó en 4/7 sujetos. El test genotípico y fenotípico de la integrasa falló en un sujeto y en otro sujeto el resultado del fenotipo de cabotegravir no estaba disponible. El FC para los FVC del brazo Q8W osciló entre 0,6-9,1 para cabotegravir, 0,8-2,2 para dolutegravir y 0,8-1,7 para bictegravir. Basalmente, en el brazo Q4W, ningún sujeto tenía mutaciones asociadas a resistencia a rilpivirina o INI. Un sujeto tenía la mutación de resistencia a ITINN, G190Q, en combinación con el polimorfismo V189I. En el momento del FVS, un sujeto presentó las mutaciones K101E y M230L asociadas a resistencia a rilpivirina y el otro mantuvo las mutaciones basales G190Q y V198I y además seleccionó la V179V/I. Ambos sujetos mostraron una sensibilidad fenotípica reducida a rilpivirina. Ambos sujetos presentaron también mutaciones asociadas a resistencia a INI, bien Q148R + E138E/K o N155N/H en el momento del FVS y 1 sujeto presentó sensibilidad reducida a cabotegravir. Ninguno de los sujetos presentó la mutación L74I en la integrasa. El FC para los FVC del brazo Q4W osciló entre 1,8-4,6 para cabotegravir, 1,01,4 para dolutegravir y 1,1-1,5 para bictegravir. Eficacia clínica y seguridad La eficacia de Vocabria más rilpivirina se ha evaluado en dos estudios en Fase III aleatorizados, multicéntricos, con control activo, de brazos paralelos, abiertos, de no inferioridad, FLAIR (estudio 201584) y ATLAS (estudio 201585). El análisis de la variable principal se llevó a cabo después de que todos los sujetos completaran su visita a semana 48 o interrumpieran el estudio prematuramente. *Pacientes con supresión virológica (venían de un régimen previo basado en dolutegravir durante 20 semanas)* En el estudio FLAIR, 629 sujetos infectados por el VIH-1, sin TAR previo, recibieron un régimen que contenía un INI (bien dolutegravir/abacavir/lamivudina o dolutegravir más otros dos inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa si los pacientes eran positivos para HLA-B*5701) durante 20 semanas. Los sujetos con supresión virológica (ARN del VIH-1 <50 copias por ml, n=566) se aleatorizaron (1:1) a recibir bien el régimen de Vocabria más rilpivirina o permanecer con el TAR actual. Los sujetos aleatorizados a recibir el régimen de Vocabria más rilpivirina, iniciaron el tratamiento de inducción oral con un comprimido de 30 mg de Vocabria más un comprimido de 25 mg de rilpivirina, diariamente durante al menos 4 semanas (mes 1), seguido del tratamiento mensual con Vocabria inyectable (mes 2: inyección de 600 mg, mes 3 en adelante: inyección de 400 mg) más la inyección de rilpivirina (mes 2: inyección de 900 mg, mes 3 en adelante: inyección de 600 mg) durante 44 semanas adicionales. Este estudio se extendió a 96 semanas. *Pacientes con supresión virológica (estables en TAR previo durante al menos 6 meses*) En el estudio ATLAS, 616 sujetos infectados por el VIH-1, pretratados y con supresión virológica (durante al menos 6 meses) (ARN del VIH-1 <50 copias por ml) se aleatorizaron (1:1) y recibieron bien el régimen de Vocabria más rilpivirina o permanecieron en TAR actual. Los sujetos aleatorizados a recibir el régimen de Vocabria más rilpivirina, iniciaron el tratamiento de inducción oral con un comprimido de 30 mg de Vocabria más un comprimido de 25 mg de rilpivirina, diariamente durante al menos 4 semanas(mes 1), seguido del tratamiento mensual con Vocabria inyectable (mes 2: inyección de 600 mg, mes 3 en adelante: inyección de 400 mg) más la inyección de rilpivirina (mes 2: inyección de 900 mg, mes 3 en adelante: inyección de 600 mg) durante 44 semanas adicionales. En el estudio ATLAS, el 50%, el 17% y el 33% de los sujetos recibían basalmente un ITINN, IP o INI (respectivamente) como tercer agente previo a la aleatorización, siendo similar en ambos brazos de tratamiento. *Datos agrupados* Basalmente, en el análisis agrupado, en el brazo de Vocabria más rilpivirina, la mediana de edad de los sujetos era de 38 años, el 27% eran mujeres, el 27% no eran de raza blanca, el 1% tenía ≥ 65 años de edad y el 7% tenían un recuento de células CD4+ inferior a 350 células por mm^3; estas características fueron similares en ambos brazos de tratamiento. La variable principal de ambos estudios fue la proporción de sujetos con ≥50 copias de ARN del VIH-1 plasmático/ml a semana 48 (algoritmo *Snapshot* para la población por intención de tratar expuesta, ITT-E). En el análisis agrupado de los dos estudios pivotales, Vocabria más rilpivirina fue no inferior al TAR actual respecto a la proporción de pacientes que tenían en plasma ARN del VIH-1plasmático ≥50 c/ml (1,9% y 1,7% respectivamente) a semana 48. La diferencia de tratamiento ajustada entre Vocabria más rilpivirina y TAR actual (0,2; IC 95%: -1,4 a 1,7) para el análisis agrupado cumplió los criterios de no inferioridad (límite superior de IC 95% inferior al 4%). La variable principal y otros resultados a semana 48, incluidos los resultados en función de características basales clave, para los estudios FLAIR y ATLAS se muestran en las Tablas 8 y 9.

Tabla 8: Resultados virológicos del tratamiento aleatorizado de los estudios FLAIR y ATLAS a semana 48 (*análisis Snapshot*)

	FLAIR		**ATLAS**		**Datos agrupados**	
	Vocabria +RPV N=283	**TAR actual N=283**	**Vocabria +RPV N=308**	**TAR actual N=308**	**Vocabria + RPV N=591**	**TAR actual N=591**
ARN del VIH-1 ≥50 copias/ ml† (%)	6 (2,1)	7 (2,5)	5 (1,6)	3 (1,0)	11 (1,9)	10 (1,7)
% de diferencia de tratamiento (IC 95%) *	-0,4 (-2,8 a 2,1)		0,7 (-1,2 a 2,5)		0,2 (-1,4 a 1,7)	
ARN del VIH-1 <50 copias/ml (%)	265 (93,6)	264 (93,3)	285 (92,5)	294 (95,5)	550 (93,1)	558 (94,4)
% de diferencia de tratamiento (IC 95%) *	0,4 (-3,7 a 4,5)		-3,0 (-6,7 a 0,7)		-1,4 (-4,1 a 1,4)	
Sin datos virológicos en la ventana de la semana 48 (%)	12 (4,2)	12 (4,2)	18 (5,8)	11 (3,6)	30 (5,1)	23 (3,9)
Causas						
Interrupción del estudio/ medicamento en estudio por evento adverso o muerte (%).	8 (2,8)	2 (0.7)	11 (3,6)	5 (1,6)	19 (3,2)	7 (1,2)
Interrupción del estudio/ medicamento en estudio por otros motivos (%).	4 (1,4)	10 (3,5)	7 (2,3)	6 (1,9)	11 (1,9)	16 (2,7)
Sin datos en la ventana, pero continúa en el estudio (%).	0	0	0	0	0	0

* Ajustado por los factores de estratificación basal.

† Incluye pacientes que interrumpieron el estudio por falta de eficacia, interrumpieron sin estar virológicamente suprimidos.
N = Número de sujetos en cada grupo de tratamiento,
IC = intervalo de confianza, TAR actual = tratamiento antirretroviral actual.

Tabla 9: Proporción de sujetos con ARN del VIH-1 plasmático ≥50 copias/ml a semana 48 en función de las características basales clave (resultados *Snapshot*)

Características basales		Características basales	
		Vocabria+RPV N=591 n/N (%)	TAR actual N=591 n/N (%)
CD4+ basales (células/ mm3)	<350	0/42	2/54 (3,7)
	≥350 to <500	5/120 (4,2)	0/117
	≥500	6/429 (1,4)	8 / 420 (1,9)
Género	Masculino	6/429 (1,4)	9/423 (2,1)
	Femenino	5/162 (3,1)	1/168 (0,6)
Raza	Blanca	9/430 (2,1)	7/408 (1,7)
	Negra Africana/ Americana	2/109 (1,8)	3/133 (2,3)
	Asiática/Otra	0/52	0/48
IMC	<30 kg/m2	6/491 (1,2)	8/488 (1,6)
	≥30 kg/m2	5/100 (5,0)	2/103 (1,9)
Edad (años)	<50	9/492 (1,8)	8/466 (1,7)
	≥50	2/99 (2,0)	2/125 (1,6)
TAR basal en la aleatorización	IP	1/51 (2,0)	0/54
	INI	6/385 (1,6)	9/382 (2,4)
	ITINN	4/155 (2,6)	1/155 (0,6)

IMC= Índice de masa corporal IP= Inhibidor de la proteasa INI= Inhibidor de la integrasa ITINN= Inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido

En ambos estudios, FLAIR y ATLAS, las diferencias de tratamiento en función de las características basales (recuento de CD4+, género, raza, IMC, edad, tercera clase de tratamiento basal) fueron comparables. *FLAIR semana 96* En el estudio FLAIR a 96 semanas, los resultados fueron consistentes con los de las 48 semanas. La proporción de sujetos con ARN del VIH-1 plasmático ≥50 c/ml en Vocabria más rilpivirina (n=283) y TAR actual (n=283) fue del 3,2% y 3,2% respectivamente (diferencia de tratamiento ajustada entre Vocabria más rilpivirina y TAR actual: 0,0; IC 95%: -2,9 a 2,9). La proporción de sujetos con ARN del VIH-1 plasmático <50 c/ml en Vocabria más rilpivirina y TAR actual fue del 87% y 89% respectivamente (diferencia de tratamiento ajustada entre Vocabria más rilpivirina y TAR actual: -2,8; IC 95%: -8,2 a 2,5). *FLAIR semana 124: Directo a Inyección vs Inducción Oral* En el estudio FLAIR, se realizó una evaluación de eficacia y seguridad a semana 124 para los pacientes que eligieron cambiar de dolutegravir/abacavir/lamivudina a Vocabria más rilpivirina en la fase de extensión (a semana 100). A los sujetos se les dio la opción de cambiar con o sin una fase de inducción oral, creando un grupo de inducción oral (IO) (n = 121) y un grupo directo a inyección (DAI) (n=111). A semana 124, la proporción de sujetos con ARN del VIH-1 ≥ 50 copias/ml fue de 0,8% y 0,9% para los grupos de inducción oral (IO) y directo a inyección (DAI), respectivamente. Las tasas de supresión virológica (ARN del VIH-1 <50 copias/ml) fueron similares en los grupos de IO (93,4%) y DAI (99,1%). *Dosificación cada 2 meses Pacientes con supresión virológica (estables en TAR previo durante al menos 6 meses)* La eficacia y seguridad Vocabria inyectable administrado cada 2 meses, ha sido evaluada en un estudio de Fase IIIb, aleatorizado, multicéntrico, de brazos paralelos, abierto, de no inferioridad, ATLAS-2M (207966). El análisis de la variable principal se llevó a cabo una vez que todos los pacientes completaran su visita a semana 48 o que interrumpieran el estudio prematuramente. En el estudio ATLAS-2M, 1.045 sujetos infectados por el VIH-1, pretratados y con supresión virológica, fueron aleatorizados (1:1) a recibir un régimen de Vocabria más rilpivirina inyectables administrado bien mensualmente o cada dos meses. Los sujetos que no habían recibido previamente Vocabria más rilpivirina recibieron tratamiento de inducción oral que incluía un comprimido de 30 mg de cabotegravir más un comprimido de 25 mg de rilpivirina, diariamente, durante al menos 4 semanas (mes 1). Los sujetos aleatorizados a recibir inyecciones mensuales de Vocabria (mes 2: inyección de 600 mg, mes 3 en adelante: inyección de 400 mg) y de rilpivirina (mes 2: inyección de 900 mg, mes 3 en adelante: inyección de 600 mg) recibieron tratamiento durante 44 semanas adicionales. Los sujetos aleatorizados a recibir inyecciones cada 2 meses de Vocabria (inyección de 600 mg en los meses 2, 3, 5 y cada 2 meses a partir de entonces) e inyecciones de rilpivirina (inyección de 900 mg en los meses 2, 3, 5 y cada 2 meses a partir de entonces) recibieron tratamiento durante 44 semanas adicionales. Previamente a la aleatorización, el 63%, 13% y 24% de los sujetos habían recibido Vocabria más rilpivirina durante 0 semanas, 1 a 24 semanas y >24 semanas, respectivamente. Basalmente, la mediana de edad de los sujetos era de 42 años de edad, el 27% eran mujeres, el 27% no eran de raza blanca, el 4% tenían ≥ 65 años de edad y el 6% tenían un recuento de células CD4+ inferior a 350 células por mm^3; siendo similares en ambos brazos de tratamiento. La variable principal del estudio ATLAS-2M fue la proporción de pacientes con ≥ 50c/ml de ARN plasmático del VIH-1 a semana 48 (algoritmo *Snapshot* para la población ITT-E). En el estudio ATLAS-2M, a semana 48 la administración de Vocabria más rilpivirina cada 2 meses fue no inferior a Vocabria más rilpivirina administrado cada mes respecto a la proporción de sujetos con ≥ 50 c/ml de ARN plasmático del VIH-1 (1,7% y 1,0% respectivamente). La diferencia de tratamiento ajustada entre Vocabria más rilpivirina administrada cada 2 meses vs cada mes (0,8; IC 95%: -0,6 a 2,2) cumplió el criterio de no inferioridad (límite superior del IC 95% inferior al 4%).

Tabla 10: Resultados virológicos del tratamiento aleatorizado del estudio ATLAS-2M a semana 48 (análisis *Snapshot*)

	Dosificación cada 2 meses (Q8W)	Dosificación mensual (Q4W)
	N=522 (%)	N=523 (%)
ARN del VIH-1 ≥50 copias/ ml† (%)	9 (1,7)	5 (1,0)
% de diferencia de tratamiento (IC 95%)*	0,8 (-0,6 a 2,2)	
ARN del VIH-1 <50 copias/ ml (%)	492 (94,3)	489 (93,5)
% de diferencia de tratamiento (IC 95%)*	0,8 (-2,1 a 3,7)	
Sin datos virológicos en la ventana de la semana 48 (%)	21 (4,0)	29 (5,5)
Causas		
Interrupción del estudio por evento adverso o muerte (%).	9 (1,7)	13 (2,5)
Interrupción del estudio por otras razones (%).	12 (2,3)	16 (3,1)
Sin datos en la ventana, pero continúa en el estudio (%).	0	0

* Ajustado por los factores de estratificación basal.
† Incluye pacientes que interrumpieron el estudio por falta de eficacia, interrumpieron sin estar virológicamente suprimidos.
N = Número de sujetos en cada grupo de tratamiento, IC = intervalo de confianza, TAR actual = tratamiento antirretroviral actual.

Tabla 11: Proporción de sujetos con ARN del VIH-1 en plasma ≥50 copias/ml a semana 48 en función de las características basales clave (resultados *Snapshot*)

Características basales		Número con ARN del VIH-1 ≥ 50c/ml/Total Evaluado (%)	
		Dosificación cada 2 meses (Q8W)	Dosificación mensual (Q4W)
Recuento de CD4+ basales (células/ mm^3)	<350	1/35 (2,9)	1/27 (3,7)
	350 to <500	1/96 (1,0)	0/89
	≥500	7/391 (1,8)	4/407 (1,0)
Género	Masculino	4/385 (1,0)	5/380 (1,3)
	Femenino	5/137 (3,5)	0/143
Raza	Blanca	5/370 (1,4)	5/393 (1,3)
	No blanca	4/152 (2,6)	0/130
	Negra/ Afroamericana	4/101 (4,0)	0/90
	No negra/ Afroamericana	5/421 (1,2)	5/421 (1,2)
IMC	<30 kg/m2	3/409 (0,7)	3/425 (0,7)
	≥30 kg/m2	6/113 (5,3)	2/98 (2,0)
Edad (años)	<35	4/137 (2,9)	1/145 (0,7)
	35 to <50	3/242 (1,2)	2/239 (0,8)
	≥50	2/143 (1,4)	2/139 (1,4)
Exposición previa a Vocabria/ rilpivirina.	Ninguna	5/327 (1,5)	5/327 (1,5)
	1-24 semanas	3/69 (4,3)	0/68
	>24 semanas	1/126 (0,8)	0/128

IMC= Índice de masa corporal
En el estudio ATLAS-2M, las diferencias de tratamiento para la variable principal en función de las características basales (recuento de linfocitos CD4+, género, raza, IMC, edad y exposición previa a Vocabria más rilpivirina) no fueron clínicamente significativas. Los resultados de eficacia a semana 96 son consistentes con los resultados de la variable primaria a la semana 48. Vocabria más rilpivirina administrado cada 2 meses fue no inferior a Vocabria más rilpivirina administrado mensualmente. La proporción de sujetos con ARN VIH-1 plasmático ≥50 c/ml a semana 96 de Vocabria más rilpivirina cada 2 meses (n=522) *vs* Vocabria más rilpivirina mensual (n=523) fue del 2,1% y 1,1% respectivamente (diferencia de tratamiento ajustada entre Vocabria más rilpivirina cada 2 meses vs mensual [1,0; IC95%: -0,6 a 2,5]). La proporción de sujetos con ARN VIH-1 plasmático <50 c/ml a semana 96 de Vocabria más rilpivirina cada 2 meses *vs* Vocabria más rilpivirina mensual fue del 91% y 90,2% respectivamente (diferencia de tratamiento ajustada entre Vocabria más rilpivirina cada 2 meses *vs* mensual: [0,8; IC95%: -2,8 a 4,3]).Los resultados de eficacia a semana 152 son consistentes con los resultados de la variable primaria a la semana 48 y 96. Vocabria más

rilpivirina cada 2 meses fue no inferior a Vocabria más rilpivirina mensual. En el análisis ITT, la proporción de sujetos con ARN VIH-1 plasmático ≥50 c/ml a semana 152 de Vocabria más rilpivirina cada 2 meses (n=522) vs Vocabria más rilpivirina mensual (n=523) fue del 2,7% y 1,0% respectivamente (diferencia de tratamiento ajustada entre Vocabria más rilpivirina cada 2 meses *vs* mensual: [1,7; IC 95%: 0,1 a 3,3]). En el análisis ITT, la proporción de sujetos con ARN VIH-1 plasmático <50 c/ml a semana 152 de Vocabria más rilpivirina cada 2 meses *vs* de Vocabria más rilpivirina mensual fue del 87% y 86% respectivamente (diferencia de tratamiento ajustada entre Vocabria más rilpivirina cada 2 meses vs mensual: [1,5; IC95%: -2,6 a 5,6]). *Análisis post-hoc* El análisis multivariante (MVA, por sus siglas en inglés) de los resultados agrupados de los estudios de fase 3 (ATLAS hasta las 96 semanas, FLAIR hasta las 124 semanas y ATLAS-2M hasta las 152 semanas) analizó la influencia de varios factores sobre el riesgo de FVC. El análisis de las características basales (BFA, por sus siglas en inglés) analizó las características basales virales, de los participantes y el régimen de dosificación; y el análisis multivariante incluyó los factores basales e incorporó las concentraciones plasmáticas de fármaco posteriores a las basales previstas en el FVC mediante un modelo de regresión con un procedimiento de selección de variables. Tras un seguimiento de 4.291 personas-año, la tasa de incidencia de FVC no ajustada fue de 0,54 por cada 100 personas-año; se notificaron 23 FVC (1,4% de los 1.651 participantes en estos estudios). El BFA mostró que la existencia de mutaciones de resistencia a rilpivirina (razón de tasas de incidencia (por sus siglas en inglés) IRR=21,65; p<0,0001), el subtipo A6/A1 del VIH-1 (IRR=12,87; p<0,0001) y el índice de masa corporal (IRR=1,09 por unidad de incremento, p=0,04; IRR=3,97 IMC ≥30 kg/m^2; p=0,01) se asociaron con FVC. Otras variables, incluida la dosificación Q4W o Q8W, el género femenino, o las mutaciones de resistencia a CAB/INI no mostraron asociación significativa con el FVC. Una combinación de al menos 2 de los siguientes factores basales clave se asoció con un mayor riesgo de FVC: mutaciones de resistencia a rilpivirina, subtipo A6/A1 del VIH-1 o IMC ≥30 kg/m^2 (ver Tabla 12).

Tabla 12: Resultados virológicos en función de la presencia de factores basales clave: mutaciones asociadas a resistencia a rilpivirina, Subtipo A6/A11 e IMC ≥30 kg/m^2

Factores basales (número)	Éxito virológico (%)[2]	FVC (%)[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 (Intervalo de Confianza 95%)	1.231/1.431 (86,0) (84,1% a 87,8%)	23/1.431 (1,6)[6] (1,0% a 2,4%)

[1]Clasificación del subtipo A1 o A6 del VIH-1 basada en el panel de la base de datos de secuencias del VIH de Los Alamos National Library (junio de 2020) [2]Basado en el algoritmo *Snapshot* de la FDA de ARN <50 copias/ml a semana 48 para ATLAS, a semana 124 para FLAIR, a semana 152 para ATLAS-2M. [3]Definido como dos mediciones consecutivas de ARN del VIH ≥200 copias/ml [4]Valor predictivo positivo (VPP): <2%; Valor predictivo negativo (VPN): 98,5%; sensibilidad: 34,8%; especificidad: 71,9% [5]VPP: 19,3%; VPN: 99,1%; sensibilidad: 47,8%; especificidad: 96,7% [6]Análisis de datos con todas las covariables no missing para los factores basales (del total de 1.651 participantes). En pacientes con al menos dos de estos factores de riesgo, la proporción de sujetos que tuvieron un FVC fue mayor que la observada en pacientes con uno o ningún factor de riesgo, identificándose FVC en 6/24 pacientes [25,0%, IC 95% (9,8% a 46,7%)] tratados con el régimen de dosificación cada 2 meses y en 5/33 pacientes [15,2%, IC 95% (5,1% a 31,9%)] tratados con el régimen de dosificación mensual. *Puente oral con TAR alternativos* En un análisis retrospectivo de datos agrupados de 3 estudios clínicos (FLAIR, ATLAS-2M y LATTE-2/estudio 200056), se incluyeron 29 sujetos que hicieron puente oral con un TAR que no era Vocabria más rilpivirina (puente oral alternativo) durante una mediana de 59 días (percentiles 25 y 75: 53 y 135, respectivamente) durante el tratamiento con inyecciones IM de Vocabria más rilpivirina de acción prolongada. La mediana de edad de los sujetos fue de 32 años, el 14% eran mujeres, el 31% no eran de raza blanca, el 97% recibió un régimen basado en un INI como puente oral alternativo, el 41% recibió un ITINN como parte de su régimen de puente oral alternativo (incluyendo rilpivirina en 11/12 casos), y el 62% recibió un inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido (ITIAN). Tres sujetos se retiraron durante el puente oral o poco después del puente oral por razones no relacionadas con la seguridad. La mayoría de los sujetos (≥96%) mantuvieron la supresión virológica (ARN plasmático del VIH-1 <50 c/ml). Durante el puente oral con TAR alternativo y durante el período posterior al puente oral (hasta 2 inyecciones de Vocabria más rilpivirina tras el puente oral), no se observaron casos de FVC (ARN del VIH-1 en plasma ≥200 c/ml). Población pediátrica La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Vocabria inyectable en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la infección por el VIH-1.

5.2 Propiedades farmacocinéticas La farmacocinética (PK) de cabotegravir es similar entre sujetos sanos e infectados por el VIH. La variabilidad PK de cabotegravir es entre moderada y alta. En sujetos infectados por el VIH que participaron en estudios de Fase III, el %CVb entre sujetos para el C_{tau} osciló entre 39 y 48%. Se observó mayor variabilidad intersujeto con la administración de una dosis única de cabotegravir inyectable de acción prolongada, que oscilaba entre 41% hasta 89%.

Tabla 13: Parámetros farmacocinéticos tras la administración de cabotegravir oral una vez al día, y de la inyección intramuscular inicial, mensual y cada 2 meses

Fase de dosificación	Régimen de dosificación	Media geométrica (Percentil 5; 95)[a]		
		$AUC_{(0\text{-}tau)}$[b] (µ•h/ml)	C_{max} (µ/ml)[3]	C_{tau} (µ/ml)
Inducción oral[c]	30 mg una vez al día	145 (93,5; 224)	8,0 (5,3; 11,9)	4,6 (2,8; 7,5)
Inyección inicial[d]	600 mg dosis inicial IM	1.591 (714; 3.245)	8,0 (5,3; 11,9)	1,5 (0,65; 2,9)
Inyección mensual[e]	400 mg mensual IM	2.415 (1.494; 3.645)	4,2 (2,5; 6,5)	2,8 (1,7; 4,6)
Inyección cada 2 meses[e]	600 mg cada	3.764 (2.431; 5.857)	4,0 (2,3; 6,8)	1,61 (0,8; 3,0))

[a] Los valores de los parámetros farmacocinéticos (PK) se basaron en estimaciones *post-hoc* individuales de modelos PK poblacionales para pacientes en los estudios FLAIR y ATLAS para el régimen mensual y del estudio ATLAS-2M para el régimen cada 2 meses.

[b] tau es el intervalo de dosificación: 24 horas para la administración oral; 1 mes para las inyecciones IM mensuales o 2 para las inyecciones IM cada 2 meses de la suspensión inyectable de liberación prolongada.

[c] Los valores de los parámetros farmacocinéticos de la inducción oral representan el estado estacionario.

[d] Los valores de C_{max} de la inyección inicial reflejan principalmente la dosificación oral porque la inyección inicial se administró el mismo día que la última dosis oral; sin embargo, , los valores de $AUC_{(0\text{-}tau)}$ y C_{tau} reflejan la inyección inicial. Cuando se administró sin IO (DAI n=110), la media geométrica observada (percentil 5; 95) C_{max} de CAB (1 semana después de la inyección inicial) fue 1,89 µg/ml (0,438; 5,69) y el C_{tau} de CAB fue 1,43 µg/ml (0,403; 3,90).

[e] Los valores de los parámetros farmacocinéticos de la inyección mensual y cada 2 meses representan los datos a semana 48.

Absorción Cabotegravir inyectable exhibe una cinética de absorción limitada *(flip-flop)* como resultado de la lenta absorción desde el músculo glúteo hacia la circulación sistémica, resultando en concentraciones plasmáticas sostenidas. Después de una única dosis intramuscular, las concentraciones plasmáticas de cabotegravir son detectables el primer día y aumentan gradualmente hasta alcanzar una concentración máxima en plasma en una mediana de T_{max} de 7 días. Se ha detectado cabotegravir en plasma hasta 52 semanas o más, tras la administración de una única inyección. El estado estacionario farmacocinético se alcanza a las 44 semanas. La exposición plasmática a cabotegravir aumenta proporcionalmente o ligeramente menos que proporcionalmente a la dosis, tras inyección IM única y repetida con dosis que oscilan entre 100 y 800 mg. Distribución Cabotegravir se une en gran medida (>99%) a las proteínas plasmáticas humanas, según los datos in vitro. Tras la administración de comprimidos orales, el volumen de distribución oral aparente medio (Vz/F) en plasma fue de 12,3 l. En humanos, la estimación del Vc/F de cabotegravir en plasma fue de 5,27 l. y el Vp/F fue de 2,43 l. Estas estimaciones de volumen, junto con la suposición de una alta biodisponibilidad, sugieren cierta distribución de cabotegravir hacia el espacio extracelular. Cabotegravir está presente en el tracto genital femenino y masculino. La mediana de la ratio de concentración en tejido cervical y vaginal: plasma osciló entre 0,16 y 0,28 y la mediana de la ratio de concentración en tejido rectal:plasma fue ≤ 0,08 tras una única inyección intramuscular (IM) de 400 mg a las 4, 8 y 12 semanas tras la dosis. Cabotegravir está presente en líquido cefalorraquídeo (LCR). En sujetos infectados por el VIH que recibieron una pauta de Vocabria más rilpivirina inyectables, la ratio entre la concentración de cabotegravir en LCR y la concentración plasmática [mediana (rango)] (n=16) fue de 0,003 (rango: 0,002 a 0,004) una semana tras la inyección de cabotegravir de acción prolongada (Q4W o Q8W) en estado estacionario. De acuerdo con las concentraciones terapéuticas de cabotegravir en el LCR, el ARN del VIH-1 en LCR (n=16) fue de <50 c/ml en un 100% de los sujetos y de <2 c/ml en 15/16 (94%) sujetos. Al mismo tiempo, el ARN del VIH-1 en plasma (n=18) fue de <50 c/ml en el 100% de los sujetos y de <2 c/ml en 12/18 (66,7%) sujetos. *In vitro*, cabotegravir no fue sustrato del polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1, OATP2B1, OATP1B3 o transportador de cationes orgánicos (OCT1). Biotransformación Cabotegravir se metaboliza principalmente por la UGT1A1 con un componente menor de la UGT1A9. Cabotegravir es el compuesto circulante predominante en plasma, representando > 90% del radiocarbono total plasmático. Tras su administración oral en humanos, cabotegravir se elimina principalmente a través del metabolismo; la eliminación renal de cabotegravir inalterado es baja (<1% de la dosis). El 47% del total de la dosis oral se excreta como cabotegravir inalterado por las heces. Se desconoce si todo o parte de esto se debe a fármaco no absorbido o a la excreción biliar del conjugado glucurónido, que puede ser degradado aún más para formar el compuesto original en la luz intestinal. Se observó que cabotegravir estaba presente en muestras de bilis duodenal. El metabolito glucurónido también estuvo presente en algunas, pero no en todas las muestras de bilis duodenal. El 27% de la dosis oral total se excreta en la orina, principalmente como el metabolito glucurónido (el 75% de la radioactividad urinaria, el 20% de la dosis total). Cabotegravir no es un inhibidor clínicamente relevante de las siguientes enzimas y transportadores: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15, y UGT2B17, P-gp, BCRP, bomba de exportación de sales biliares (BSEP), OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, transportador de expulsión de toxinas y multifármaco (MATE) 1, MATE 2-K, proteína de resistencia a múltiples fármacos (MRP) 2 o MRP4. Eliminación La semivida aparente media de la fase terminal de cabotegravir está limitada por la tasa de absorción y se estima que se encuentra entre 5,6 y 11,5 semanas tras una única inyección IM. Esta semivida aparente significativamente más prolongada en comparación con la oral, refleja la eliminación desde el lugar de inyección hacia la circulación sistémica. El CL/F aparente fue de 0,151 L/h. Linealidad/No linealidad La exposición plasmática a CAB aumenta proporcionalmente o ligeramente menos que proporcionalmente a la dosis, tras inyección IM única y repetida con dosis que oscilan entre 100 y 800 mg. Polimorfismos En un metaanálisis de ensayos con sujetos sanos e infectados por el VIH, los sujetos con genotipos de la UGT1A1 que confieren un metabolismo deficiente de cabotegravir, tuvieron un aumento medio de 1,2 veces del AUC, C_{max} y C_{tau} de cabotegravir en el estado estacionario tras la administración de una inyección de acción prolongada, en comparación con sujetos con genotipos asociados a un metabolismo normal a través de UGT1A1. Estas diferencias no se consideran clínicamente relevantes. No se requiere un ajuste de dosis en sujetos con polimorfismos UGT1A1. Poblaciones especiales de pacientes *Género* Los análisis farmacocinéticos poblacionales no revelaron que el género tuviera un efecto clínicamente relevante sobre la exposición a cabotegravir, por lo que no es necesario el ajuste de dosis en función del género. *Raza* Los análisis farmacocinéticos poblacionales no revelaron que la raza tuviera un efecto clínicamente relevante sobre la exposición a cabotegravir, por lo que no es necesario el ajuste de dosis en función de la raza. *Índice de masa corporal (IMC)* Los análisis farmacocinéticos poblacionales no revelaron que el IMC tuviera un efecto clínicamente relevante sobre la exposición a cabotegravir, por lo que no es necesario el ajuste de dosis en función del IMC. *Pacientes de edad avanzada* Los análisis farmacocinéticos poblacionales de cabotegravir no revelaron que la edad tuviera un efecto clínicamente relevante sobre la exposición a cabotegravir. Los datos farmacocinéticos en sujetos de >65 años de edad son limitados. *Insuficiencia renal* No se observaron diferencias farmacocinéticas clínicamente importantes entre sujetos con insuficiencia renal grave (CLcr<30 ml/min y no en diálisis) y sujetos sanos pareados. No es necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a grave (no en diálisis). No se ha estudiado cabotegravir en pacientes en diálisis. *Insuficiencia hepática* No se observaron diferencias farmacocinéticas clínicamente importantes entre sujetos con insuficiencia hepática

moderada y sujetos sanos pareados. No es necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (Child Pugh clase A o B). No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática grave (Child Pugh clase C) sobre la farmacocinética de cabotegravir. **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad** Carcinogénesis y mutagénesis Cabotegravir no fue mutagénico o clastogénico en ensayos in vitro en bacterias y cultivos de células de mamífero, ni en ensayos in vivo de micronúcleos en roedores. Cabotegravir no fue carcinogénico en estudios a largo plazo en ratones ni en ratas. Estudios de toxicología para la reproducción No se observó ningún efecto sobre la fertilidad de machos o hembras en ratas tratadas con cabotegravir a dosis orales de hasta 1.000 mg/kg/día (> 20 veces la exposición en humanos a la dosis máxima recomendada [MRHD]). En un estudio de desarrollo embriofetal no se produjeron resultados adversos en el desarrollo tras la administración oral de cabotegravir a conejas preñadas hasta una dosis tóxica materna de 2.000 mg/ kg/día (0,66 veces la exposición en humanos a la MRHD) o en ratas preñadas a dosis de hasta 1.000 mg/ kg/día (> 30 veces la exposición en humanos a la MRHD). En ratas, se observaron alteraciones en el crecimiento fetal (disminución del peso corporal) a 1.000 mg/kg/día. Los estudios en ratas preñadas mostraron que cabotegravir atraviesa la placenta y puede detectarse en el tejido fetal. En estudios prenatales y posnatales (PPN) en ratas, cabotegravir indujo de forma reproducible un inicio retardado del parto y un aumento en el número de mortinatos y mortalidad neonatal a 1.000 mg/kg/día (>30 veces la exposición en humanos a la MRHD). Una dosis más baja de 5 mg/kg/día (aproximadamente 10 veces la exposición en humanos a la MRHD) de cabotegravir no se asoció con un parto tardío o mortalidad neonatal. En estudios con conejos y ratas, no hubo ningún efecto sobre la supervivencia cuando los fetos nacieron por cesárea. Dada la relación de exposición, se desconoce la relevancia para los seres humanos. Toxicidad a dosis repetidas Se ha evaluado el efecto del tratamiento diario prolongado con dosis altas de cabotegravir en estudios de toxicidad de dosis repetidas por vía oral en ratas (26 semanas) y en monos (39 semanas). No hubo efectos adversos relacionados con el fármaco en ratas ni en monos que tomaban cabotegravir por vía oral en dosis de hasta 1.000 mg/kg/día o 500 mg/kg/día, respectivamente. En un estudio de toxicidad en monos de 14 y 28 días, se observaron efectos gastrointestinales (GI) (pérdida de peso corporal, emesis, heces sueltas/acuosas y deshidratación de moderada a grave) y fueron el resultado de la administración local del fármaco y no de toxicidad sistémica. En un estudio de 3 meses en ratas, cuando se administró cabotegravir mediante inyección subcutánea (SC) mensual (hasta 100 mg/kg/dosis); inyección IM mensual (hasta 75 mg/kg/dosis) o inyección SC semanal (100 mg/kg/dosis), no se observaron efectos adversos ni nuevas toxicidades en órganos diana (a exposiciones >30 veces la exposición en humanos a la MRHD de dosis IM de 400 mg). **6. DATOS FARMACÉUTICOS 6.1 Lista de excipientes** Manitol (E421) Polisorbato 20 (E432) Macrogol (E1521) Agua para preparaciones inyectables **6.2 Incompatibilidades** En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos. **6.3 Periodo de validez** Vial cerrado 3 años Periodo de validez en jeringa Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 2 horas a 25°C. Una vez la suspensión se ha introducido en la jeringa, desde un punto de vista microbiológico, el producto se debe utilizar inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos de conservación en uso y las condiciones antes del uso son responsabilidad del usuario. **6.4 Precauciones especiales de conservación** Vial sin abrir Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. No congelar. Medicamento en suspensión en la jeringa Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3. **6.5 Naturaleza y contenido del envase y de los equipos especiales para su utilización, administración** 400 mg (vial de 2 ml) Vial de vidrio de tipo I topacio de 2 ml, con tapón de goma de bromobutilo y un sello de aluminio gris con una tapa abatible de plástico gris oscuro. Cada envase contiene: 1 vial (400 mg), 1 jeringa graduada (estéril, de un solo uso con marcas volumétricas cada 0,2 ml), 1 adaptador del vial y una aguja para inyección (0,65 mm, 38 mm [calibre 23, 1½ pulgada]). 600 mg (vial de 3 ml) Vial de vidrio tipo I de color topacio de 3 ml, con tapón de goma de bromobutilo y un sello de aluminio gris con una tapa abatible de plástico naranja. Cada envase contiene: 1 vial (600 mg), 1 jeringa graduada (estéril, de un solo uso con marcas volumétricas cada 0,2 ml), 1 adaptador del vial y una aguja para inyección (0,65 mm, 38 mm [calibre 23, 1½ pulgada]). **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones** La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. Las instrucciones completas para el uso y manejo de Vocabria inyectable se proporcionan en el prospecto (ver las Instrucciones de uso). **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** ViiV Healthcare BV Van Asch van Wijckstraat 55H 3811 LP Amersfoort Países Bajos **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** EU/1/20/1481/002 EU/1/20/1481/003 **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN** Fecha de la primera autorización: 17 de diciembre de 2020 **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO** 02/2024. **11. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN** Medicamento sujeto a prescripción médica. Medicamento de Uso Hospitalario. **12. PRESENTACIONES Y PRECIO Vocabria 600 mg suspensión inyectable de liberación prolongada - envase de 1 vial de 3 ml (C.N. 730112)** PVL: 1227,36€, PVP: 1283,27€ PVP IVA: 1334,60€. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas**. 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO** REKAMBYS 600 mg suspensión inyectable de liberación prolongada REKAMBYS 900 mg suspensión inyectable de liberación prolongada. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA** Vial de 2 ml Cada vial contiene 600 mg de rilpivirina Vial de 3 ml Cada vial contiene 900 mg de rilpivirina. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1 **3. FORMA FARMACÉUTICA** Suspensión inyectable de liberación prolongada Suspensión de color blanco a blanquecino. **4. DATOS CLÍNICOS 4.1 Indicaciones terapéuticas** REKAMBYS está indicado, en combinación con cabotegravir inyectable, para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) en adultos que están virológicamente suprimidos (ARN del VIH-1 < 50 copias/ml) en tratamiento antirretroviral estable, sin evidencia actual o previa de resistencia vírica a, y sin fracaso virológico previo con, inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN) e inhibidores de la integrasa (INI) (ver secciones 4.2, 4.4 y 5.1). **4.2 Posología y forma de administración** El tratamiento debe ser prescrito por un médico con experiencia en el manejo de la infección por el VIH. Cada inyección se debe administrar por un profesional sanitario. **Antes de empezar con REKAMBYS, el profesional sanitario debe seleccionar cuidadosamente a los pacientes que acepten la pauta de inyecciones prescrita e informarles sobre la importancia del cumplimiento de las visitas programadas de administración para ayudar a mantener la supresión viral y reducir el riesgo de rebote viral y el posible desarrollo de resistencia asociada a las dosis omitidas. Después de suspender REKAMBYS en combinación con cabotegravir inyectable, es fundamental empezar un régimen antirretroviral alternativo con el que se alcance la supresión virológica no más tarde de 1 mes después de la última inyección de REKAMBYS cuando se administra mensualmente y no más tarde de dos meses después de la última inyección de REKAMBYS cuando se administra cada 2 meses (ver sección 4.4).** Se debe consultar la información de prescripción de cabotegravir inyectable para conocer la dosis recomendada. Posología Se puede iniciar la administración de REKAMBYS con una dosificación inicial oral o sin ella (inyección directa). El profesional sanitario y el paciente pueden decidir usar rilpivirina comprimidos como dosificación inicial oral antes de iniciar las inyecciones de REKAMBYS para evaluar la tolerabilidad (ver Tabla 1), o pasar directamente al tratamiento de REKAMBYS (ver las Tablas 2 y 3 para las recomendaciones de dosificación mensual y cada 2 meses, respectivamente). *Dosificación inicial oral* Si se decide utilizar la dosificación inicial oral antes del inicio con REKAMBYS, se debe administrar rilpivirina en comprimidos orales, junto con cabotegravir en comprimidos orales, durante aproximadamente 1 mes (al menos 28 días) para evaluar la tolerabilidad a rilpivirina y a cabotegravir. Se debe tomar un comprimido de 25 mg de rilpivirina con una comida y un comprimido de 30 mg de cabotegravir una vez al día (ver Tabla 1).

Tabla 1: Dosificación inicial oral en adultos

	Dosificación inicial oral
Medicamento	**Durante 1 mes (al menos 28 días), seguido de la inyección de inicio[a]**
Rilpivirina	25 mg una vez al día con una comida
Cabotegravir	30 mg una vez al día

[a] Consultar en la Tabla 2 la dosificación mensual de inyecciones, y en la Tabla 3 la dosificación de inyecciones cada 2 meses.

Dosis mensual Inyección de inicio (900 mg que corresponden a 3 ml) El último día del tratamiento antirretroviral en curso o de la dosificación inicial oral, la dosis de inicio de rilpivirina inyectable recomendada en adultos es una única inyección intramuscular de 900 mg. *Inyecciones de continuación (600 mg que corresponden a 2 ml)* Después de la inyección de inicio, la dosis recomendada de rilpivirina en adultos para las inyecciones de continuación es una única inyección intramuscular mensual de 600 mg. La inyección se puede administrar en un máximo de 7 días antes o después de la fecha programada de la inyección mensual.

Tabla 2: Dosificación mensual recomendada de inyecciones intramusculares en pacientes adultos

Medicamento	**Inyección de inicio**	**Inyecciones de continuación**
	Inyección directa: mes 1 o Después de la dosificación inicial oral: mes 2	**Un mes después de la inyección de inicio y mensualmente a partir de entonces**
Rilpivirina	900 mg	600 mg
Cabotegravir	600 mg	400 mg

Dosis cada 2 meses Inyecciones de inicio – separadas 1 mes (900 mg que corresponden a 3 ml) El último día del tratamiento antirretroviral en curso o de la dosificación inicial oral, la dosis de inicio de rilpivirina inyectable recomendada en adultos es una única inyección intramuscular de 900 mg. Un mes después, se debe administrar una segunda inyección intramuscular de 900 mg. La segunda inyección de 900 mg se puede administrar en un máximo de 7 días antes o después de la fecha programada de administración. *Inyecciones de continuación – separadas 2 meses* (900 mg que corresponden a 3 ml) Después de las inyecciones de inicio, la dosis recomendada de rilpivirina en adultos para las inyecciones de continuación es una única inyección intramuscular de 900 mg administrada cada 2 meses. La inyección se puede administrar en un máximo de 7 días antes o después de la fecha programada de la inyección cada dos meses.

Tabla 3: Dosificación recomendada de inyecciones intramusculares cada 2 meses en pacientes adultos

Medicamento	**Inyección de inicio**	**Inyecciones de continuación**
	Inyección directa: meses 1 y 2 o Después de la dosificación inicial oral: meses 2 y 3	**Dos meses después de la última inyección de inicio y cada 2 meses a partir de entonces**
Rilpivirina	900 mg	900 mg
Cabotegravir	600 mg	600 mg

Recomendaciones de administración cuando se cambia de las inyecciones mensuales a las inyecciones cada 2 meses Los pacientes que cambian de una pauta de inyecciones de continuación mensuales a una pauta de inyecciones de continuación cada 2 meses deben recibir una única inyección intramuscular de 900 mg de REKAMBYS un mes después de la última dosis de continuación inyectada de 600 mg de REKAMBYS y posteriormente 900 mg cada 2 meses. *Recomendaciones de administración cuando se cambia de las inyecciones cada 2 meses a las inyecciones mensuales* Los pacientes que cambian de una pauta de inyecciones de continuación cada 2 meses a una pauta de inyecciones de continuación mensuales deben recibir una única inyección intramuscular de 600 mg de REKAMBYS dos meses después de la última dosis de continuación inyectada de 900 mg de REKAMBYS y posteriormente 600 mg al mes. *Dosis omitidas* Se debe volver a realizar una evaluación clínica de aquellos pacientes que no acudan a una visita programada de administración para confirmar si es conveniente reanudar el tratamiento. Para las recomendaciones de administración después de una inyección omitida, ver Tabla 4 y 5. *Omisión de la inyección mensual (administración oral para sustituir hasta 2 inyecciones mensuales consecutivas)* Si un paciente tiene previsto omitir una inyección programada más de 7 días, se puede administrar tratamiento oral diario (un comprimido de rilpivirina [25 mg] y un comprimido de cabotegravir [30 mg]) para sustituir un máximo de 2 inyecciones mensuales en visitas consecutivas. La primera dosis de tratamiento oral se debe tomar 1 mes (± 7 días) después de las últimas dosis inyectadas de REKAMBYS y cabotegravir. Las inyecciones se deben reanudar el día que se complete la administración oral, como se recomienda en la Tabla 4. En caso de que se necesite cubrir más de dos meses, por ejemplo, por omisión de más de dos inyecciones mensuales, se debe iniciar un régimen oral alternativo un mes (± 7 días) después de la última inyección de REKAMBYS.

Tabla 4: Recomendaciones para la administración de REKAMBYS después de la omisión de las inyecciones o del tratamiento oral de los pacientes con pauta de administración mensual

Tiempo desde la última inyección	**Recomendación**
≤ 2 meses:	Continuar con la pauta de inyecciones mensuales de 600 mg lo antes posible.
> 2 meses:	Volver a administrar al paciente la dosis de inicio de 900 mg, y después seguir con la pauta de inyecciones mensuales de 600 mg.

Omisión de la inyección cada dos meses (administración oral para sustituir 1 inyección cada 2 meses) Si un paciente tiene previsto omitir una inyección programada más de 7 días, se puede administrar tratamiento oral diario (un comprimido de rilpivirina [25 mg] y un comprimido de cabotegravir [30 mg]) para sustituir una visita de inyección cada dos meses. La primera dosis de tratamiento oral se debe tomar aproximadamente 2 meses (± 7 días) después de las últimas dosis inyectadas de REKAMBYS y cabotegravir. Las inyecciones se deben reanudar el día que se complete la administración oral, como se recomienda en la Tabla 5. En caso de que se necesite cubrir más de dos meses, por ejemplo, por omisión de más de una inyección cada dos meses, se debe iniciar un régimen oral alternativo dos meses (± 7 días) después de la última inyección de REKAMBYS.

Tabla 5: Recomendaciones para la administración de REKAMBYS después de la omisión de las inyecciones o del tratamiento oral de pacientes con pauta de dosis cada dos meses

Visita de inyección omitida	**Tiempo desde la última inyección**	**Recomendación (todas las inyecciones son de 3 ml)**
Inyección 2	**≤ 2 meses**	Administrar la inyección de 900 mg lo antes posible y continuar con la pauta de inyecciones cada 2 meses.
	> 2 meses	Volver a administrar al paciente la dosis de inicio de 900 mg, y administrar una segunda dosis de inicio de 900 mg un mes después. Posteriormente, seguir con la pauta de inyecciones cada 2 meses.
Inyección 3 o posterior	**≤ 3 meses**	Administrar la inyección de 900 mg lo antes posible y continuar con la pauta de inyecciones cada 2 meses.
	> 3 meses	Volver a administrar al paciente la dosis de inicio de 900 mg, y administrar una segunda dosis de inicio de 900 mg un mes después. Posteriormente, seguir con la pauta de inyecciones cada 2 meses.

Poblaciones especiales *Pacientes de edad avanzada* La información sobre el uso de REKAMBYS en pacientes > 65 años es limitada. No es necesario ajustar la dosis de REKAMBYS en pacientes de edad avanzada (ver secciones 5.1 y 5.2). *Insuficiencia renal* No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. En pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal en etapa terminal, solo se debe administrar la combinación de REKAMBYS con un potente inhibidor del CYP3A si el beneficio supera el riesgo. No se incluyeron sujetos con un aclaramiento de creatinina estimado < 50 ml/min/1,73 m^2 en los estudios de fase 3. No se dispone de datos de sujetos recibiendo diálisis, pero no es previsible que se produzcan diferencias en la farmacocinética de esta población (ver sección 5.2). *Insuficiencia hepática* No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child Pugh clase A o B), pero se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada. No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh clase C); por tanto, REKAMBYS no está recomendado en estos pacientes (ver sección 5.2). *Población pediátrica* No se ha establecido la seguridad y eficacia de REKAMBYS en niños y adolescentes <18 años. No se dispone de datos. Forma de administración Para administración intramuscular. Se debe tener precaución para evitar inyectar REKAMBYS en un vaso sanguíneo de forma accidental. La suspensión se debe inyectar lentamente (ver sección 4.4). Antes de la administración, el vial de REKAMBYS

se debe llevar a temperatura ambiente. REKAMBYS debe ser administrado por un profesional sanitario. Para instrucciones sobre la administración, ver "Instrucciones de uso" en el prospecto. REKAMBYS siempre se debe administrar conjuntamente con una inyección de cabotegravir. Las inyecciones de REKAMBYS y cabotegravir se deben administrar en sitios separados del glúteo durante la misma visita. El orden de las inyecciones no es importante. A la hora de administrar REKAMBYS, el profesional sanitario debe tener en cuenta el índice de masa corporal (IMC) del paciente para asegurarse de que la longitud de la aguja es suficiente para alcanzar el músculo del glúteo. El envase contiene 1 aguja de inyección (ver sección 6.5). El vial se debe sujetar con firmeza y agitar enérgicamente durante 10 segundos completos. El vial se debe invertir y se debe comprobar la resuspensión. Debe tener un aspecto uniforme. Si la suspensión no es uniforme, se debe volver a agitar el vial. Es normal observar pequeñas burbujas de aire. Las inyecciones se deben administrar en la zona ventroglútea (recomendada) o dorsoglútea. **4.3 Contraindicaciones** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. No administrar REKAMBYS de forma concomitante con los siguientes medicamentos, ya que pueden reducir significativamente la concentración plasmática de rilpivirina (por inducción de las enzimas CYP3A) que puede provocar una pérdida del efecto terapéutico de REKAMBYS (ver sección 4.5):
- los anticonvulsivos carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína
- los antimicobacterianos rifabutina, rifampicina, rifapentina
- el glucocorticoide sistémico dexametasona, excepto como tratamiento de dosis única
- hierba de San Juan (*Hipericum perforatum*).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Riesgo de resistencia tras la interrupción del tratamiento

Para reducir el riesgo de desarrollar resistencia viral, es esencial instaurar un régimen antirretroviral alternativo que produzca supresión completa como máximo 1 mes después de la última inyección mensual de REKAMBYS o dos meses después de la última inyección cada 2 meses de REKAMBYS.

Si se sospecha fracaso virológico, se debe instaurar un régimen alternativo lo antes posible. Propiedades de acción prolongada de rilpivirina inyectable Concentraciones residuales de rilpivirina pueden permanecer en la circulación sistémica de los pacientes durante periodos prolongados (hasta 4 años en algunos pacientes), y se deben tener en cuenta tras suspender el tratamiento con REKAMBYS (ver secciones 4.5, 4.6, 4.7, 4.9). Factores basales asociados con fracaso virológico Antes de empezar el régimen, se debe tener en cuenta el análisis multivariable que indica que la combinación de al menos 2 de los siguientes factores basales puede estar asociado a un incremento del riesgo de fracaso virologico: mutaciones archivadas de resistencia a rilpivirina, subtipo de VIH-1 A6/A1, IMC ≥ 30 kg/m^2. En pacientes con antecedentes de tratamiento incompleto o incierto sin análisis de resistencia previos al tratamiento, se justifica la precaución en presencia de IMC ≥ 30 kg/m^2 o VIH-1 A6/A1 (ver sección 5.1.). Reacciones posteriores a la inyección La administración intravenosa accidental puede producir RAs debido a concentraciones plasmáticas temporalmente elevadas. En los estudios clínicos se han notificado reacciones graves posteriores a la inyección minutos después de administrar rilpivirina. Estos episodios incluyen síntomas tales como disnea, broncoespasmo, agitación, calambres abdominales, erupción cutánea/urticaria, mareo, sofocos, sudoración, adormecimiento bucal, cambios en la presión arterial y dolor (p.ej., espalda y pecho). Estos episodios fueron muy raros y comenzaron a remitir pocos minutos después de la inyección. Algunos pacientes recibieron tratamiento sintomático, según decisión del médico que les estaba tratando. Siga atentamente las Instrucciones de Uso a la hora de preparar y administrar REKAMBYS (ver sección 4.2). Observar brevemente a los pacientes (aproximadamente 10 minutos) después de la inyección. Si un paciente experimenta una reacción posterior a la inyección, monitorizar y tratar como esté clínicamente indicado. Efectos cardiovasculares REKAMBYS se debe usar con precaución si se administra conjuntamente con un medicamento con riesgo conocido de "*Torsade de Pointes*". A dosis supraterapéuticas (75 y 300 mg una vez al día), la rilpivirina oral se asoció con una prolongación del intervalo QTc del electrocardiograma (ECG) (ver secciones 4.5, 4.8 y 5.2). La rilpivirina oral a la dosis recomendada de 25 mg una vez al día no se asocia a efectos clínicamente relevantes sobre el intervalo QTc. La concentración plasmática de rilpivirina tras la inyección de REKAMBYS es comparable a la observada durante el tratamiento oral con rilpivirina. Coinfección con VHB/VHC En los estudios de REKAMBYS se excluyeron a los pacientes coinfectados con hepatitis B. No se recomienda iniciar el tratamiento con REKAMBYS en pacientes coinfectados por hepatitis B. En pacientes coinfectados con hepatitis B tratados con rilpivirina oral, la incidencia de elevación de las enzimas hepáticas fue mayor que en los pacientes tratados con rilpivirina oral no coinfectados con hepatitis B. Los médicos deben consultar las recomendaciones de tratamiento actuales para el manejo de la infección por el VIH en pacientes coinfectados por el virus de la hepatitis B. Se dispone de datos limitados en pacientes coinfectados por hepatitis C. La incidencia de aumento de los niveles de enzimas hepáticas fue mayor entre los pacientes coinfectados por hepatitis C tratados con rilpivirina oral que entre los pacientes tratados con rilpivirina oral no coinfectados por hepatitis C. La exposición farmacocinética de la rilpivirina oral e inyectable en pacientes coinfectados fue comparable a la de los pacientes no coinfectados por hepatitis C. Se recomienda monitorizar la función hepática en pacientes coinfectados por hepatitis C. Interacciones con otros medicamentos REKAMBYS no se debe administrar con otros medicamentos antirretrovirales, a excepción de la inyección de cabotegravir, para el tratamiento de la infección por el VIH 1 (ver sección 4.5). Embarazo Los datos sobre el uso de REKAMBYS en mujeres embarazadas son limitados. REKAMBYS no está recomendado durante el embarazo salvo que el beneficio esperado justifique el riesgo potencial. Al administrar rilpivirina 25 mg por vía oral una vez al día durante el embarazo se observó menor exposición a rilpivirina oral. En los estudios de fase 3 con rilpivirina oral, la menor exposición a rilpivirina, similar a la observada durante el embarazo, se asoció a un incremento del riesgo de fracaso virológico, por lo que se debe realizar un seguimiento estrecho de la carga viral. De forma alternativa, se debe considerar cambiar a otro régimen de antirretrovirales (ver secciones 4.6, 5.1 y 5.2). Síndrome de reconstitución inmune En pacientes infectados por el VIH que presentan inmunodeficiencia grave en el momento de iniciar el tratamiento antirretroviral (TAR) combinado puede aparecer una reacción inflamatoria frente a infecciones oportunistas asintomáticas o residuales y provocar cuadros clínicos graves o agravamiento de los síntomas. Habitualmente, estas reacciones se han observado durante las primeras semanas o meses de administración del TAR. Algunos ejemplos importantes son la retinitis provocada por citomegalovirus, las infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas y la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Se deben valorar los síntomas inflamatorios e instaurar tratamiento si fuera necesario. También se han notificado trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) que ocurren en el contexto de la reconstitución inmune, sin embargo, el tiempo notificado hasta la aparición es más variable y estos acontecimientos pueden producirse muchos meses después del inicio del tratamiento. Infecciones oportunistas Se debe advertir a los pacientes que REKAMBYS o cualquier otro tratamiento antirretroviral no cura la infección por VIH y pueden seguir desarrollando infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por el VIH. Por lo que, los pacientes deben continuar bajo una estrecha observación clínica por un médico con experiencia en el tratamiento de estas enfermedades asociadas al VIH. Excipientes Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por inyección; esto es, esencialmente "exento de sodio". **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción** REKAMBYS, en combinación con cabotegravir inyectable, está indicado como régimen completo para el tratamiento de la infección por el VIH 1 y no se debe administrar con otros medicamentos antirretrovirales para el tratamiento del VIH 1. Por lo tanto, no se proporciona información sobre las interacciones con otros medicamentos antirretrovirales. Desde el punto de vista de la interacción farmacológica, no existen limitaciones sobre el uso de otros medicamentos antirretrovirales después de suspender el tratamiento con REKAMBYS. Para la dosificación inicial oral con rilpivirina y para sustituir las dosis omitidas con el tratamiento con rilpivirina oral, consulte la información sobre las interacciones farmacológicas del Resumen de las Características del Producto (RCP) de rilpivirina comprimidos orales. Medicamentos que afectan a la exposición a rilpivirina Rilpivirina se metaboliza principalmente a través del citocromo P450 (CYP)3A. Por tanto, los medicamentos que inducen o inhiben el CYP3A pueden afectar a la eliminación de rilpivirina (ver sección 5.2). Se ha observado que la administración conjunta de rilpivirina y medicamentos que inducen el CYP3A reduce las concentraciones plasmáticas de rilpivirina, lo que podría reducir el efecto terapéutico de la rilpivirina. Se ha observado que la administración conjunta de rilpivirina y medicamentos que inhiben el CYP3A aumenta las concentraciones plasmáticas de rilpivirina. Durante el uso de rilpivirina oral, están contraindicados los inhibidores de la bomba de protones (ver sección 4.3 del RCP de rilpivirina comprimidos). Medicamentos afectados por el uso de rilpivirina No es probable que el efecto de la rilpivirina en la exposición a los medicamentos metabolizados por las enzimas CYP sea clínicamente relevante. La rilpivirina inhibe la glicoproteína P *in vitro* (CI_{50}: 9,2 μM). En un estudio clínico, la rilpivirina oral (25 mg una vez al día) no afectó significativamente a la farmacocinética de la digoxina. La rilpivirina es un inhibidor *in vitro* del transportador MATE-2K con una CI_{50} < 2,7 nM. Actualmente se desconocen las implicaciones clínicas de este hallazgo. Tabla de interacciones En la Tabla 5 se recogen algunas de las interacciones establecidas y teóricas entre la rilpivirina y medicamentos administrados conjuntamente basadas en los estudios realizados con rilpivirina oral o que son posibles interacciones farmacológicas que podrían producirse (el aumento se indica con "↑", la reducción con "↓", y la ausencia de cambios con "↔", no aplicable con "NA" y el intervalo de confianza con "IC").

Tabla 6: Interacciones y dosis recomendadas con otros medicamentos

Medicamentos por áreas terapéuticas	Interacción Cambio en la media geométrica (%)	Recomendaciones relativas a la administración conjunta
FÁRMACOS ANTIVIRALES		
Cabotegravir	AUC de cabotegravir ↔ $C_{mín}$ de cabotegravir ↔ $C_{máx}$ de cabotegravir ↔ AUC de rilpivirina ↔ $C_{mín}$ de rilpivirina ↓ 8 % $C_{máx}$ de rilpivirina ↔	No es necesario ajustar la dosis.
Ribavirina	No se han estudiado. No se espera que haya interacciones medicamentosas clínicamente relevantes.	No es necesario ajuste de dosis.
ANTIEPILÉPTICOS		
Carbamazepina Oxcarbazepina Fenobarbital Fenitoína	No se han estudiado. Se pueden esperar descensos significativos en las concentraciones de rilpivirina en plasma. (inducción de las enzimas del CYP3A)	Rilpivirina no se debe administrar en combinación con estos antiepilépticos ya que la administración conjunta puede conducir a una pérdida del efecto terapéutico de rilpivirina (ver sección 4.3).
ANTIMICÓTICOS AZÓLICOS		
Ketoconazol*# 400 mg una vez al día	AUC de ketoconazol ↓ 24 % Cmín de ketoconazol ↓ 66 % Cmáx de ketoconazol ↔ (inducción del CYP3A debido a altas dosis de rilpivirina en el estudio) AUC de rilpivirina ↑ 49 % Cmín de rilpivirina ↑ 76 % Cmáx de rilpivirina ↑ 30 % (inhibición de las enzimas del CYP3A)	No es necesario ajuste de dosis.
Fluconazol Itraconazol Posaconazol Voriconazol	No se han estudiado. El uso concomitante de REKAMBYS con agentes antifúngicos azólicos puede causar un aumento en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina. (inhibición de las enzimas del CYP3A)	No es necesario ajuste de dosis.
ANTIMICOBACTERIANOS		

Rifabutina*# 300 mg una vez al día 300 mg una vez al día (+ 25 mg de rilpivirina una vez al día) 300 mg una vez al día (+ 50 mg de rilpivirina una vez al día)	AUC de rifabutina ↔ Cmín de rifabutina ↔ Cmáx de rifabutina ↔ AUC de 25-*O*-desacetil-rifabutina ↔ Cmín de 25-*O*-desacetil-rifabutina ↔ Cmáx de 25-*O*-desacetil-rifabutina ↔ AUC de rilpivirina ↓ 42 % Cmín de rilpivirina ↓ 48 % Cmáx de rilpivirina ↓ 31 % AUC de rilpivirina ↑ 16 %* Cmín de rilpivirina ↔* Cmáx de rilpivirina ↑ 43 %* * en comparación con 25 mg de rilpivirina sola una vez al día (inducción de las enzimas CYP3A)	REKAMBYS no se debe usar en combinación con la rifabutina, ya que no se han establecido recomendaciones de administración específicas. Es probable que la administración conjunta provoque pérdida del efecto terapéutico de la rilpivirina (ver sección 4.3).
Rifampicina*# 600 mg una vez al día	AUC de rifampicina ↔ $C_{mín}$ de rifampicina NA $C_{máx}$ de rifampicina ↔ AUC de 25-desacetil-rifampicina ↓ 9 % Cmín de-25 desacetil-rifampicina NA Cmáx de 25-desacetil -rifampicina ↔ AUC de rilpivirina ↓ 80 % Cmín de rilpivirina ↓ 89 % Cmáx de rilpivirina ↓ 69 % (inducción de las enzimas CYP3A)	Rilpivirina no se debe administrar en combinación con rifampicina ya que la administración conjunta es probable que conduzca a la pérdida del efecto terapéutico de rilpivirina (ver sección 4.3).
Rifapentina	No se ha estudiado. Son de esperar descensos significativos en las concentraciones de rilpivirina en plasma. (inducción de las enzimas del CYP3A)	Rilpivirina no se debe administrar en combinación con rifapentina ya que la administración conjunta es probable que conduzca a la pérdida del efecto terapéutico de rilpivirina (ver sección 4.3).
ANTIBIÓTICOS MACRÓLIDOS		
Claritromicina Eritromicina	No se han estudiado. Es de esperar un aumento en la exposición de rilpivirina. (inhibición de las enzimas del CYP3A)	En la medida de lo posible, se considerará el uso de alternativas como azitromicina..
GLUCOCORTICOIDES O CORTICOSTEROIDES		
Dexametasona (sistémica, excepto el uso de dosis única)	No se ha estudiado. Es de esperar descensos dosis dependientes en las concentraciones de rilpivirina en plasma. (inducción de las enzimas del CYP3A)	Rilpivirina no se debe administrar en combinación con dexametasona sistémica (excepto en una dosis única), ya que la administración conjunta puede conducir a la pérdida del efecto terapéutico de rilpivirina (ver sección 4.3). Se deben considerar alternativas, especialmente en caso de uso prolongado.
ANALGÉSICOS NARCÓTICOS		
Metadona* 60 100 mg una vez al día, dosis individualizada	AUC de R(-)-metadona ↓ 16 % Cmín de R(-)-metadona ↓ 22 % Cmáx de R(-)-metadona ↓ 14 % AUC de rilpivirina ↔* Cmín de rilpivirina ↔* Cmáx de rilpivirina ↔* * datos basados en controles históricos	No es necesario ajustar la dosis cuando se inicia la administración conjunta de metadona con rilpivirina. Sin embargo, se recomienda un seguimiento clínico cercano ya que es posible que se tenga que ajustar el tratamiento de mantenimiento con metadona en algunos pacientes.
ANTIARRÍTMICOS		
Digoxina*	AUC de digoxina ↔ Cmín de digoxina NA Cmáx de digoxina ↔	No es necesario ajustar la dosis.
ANTIDIABÉTICOS		
Metformina*	AUC de metformina ↔ Cmín de metformina NA Cmáx de metformina ↔	No es necesario ajustar la dosis.
HIERBAS MEDICINALES		
Hierba de San Juan o Hipérico *(Hypericum perforatum)*	No se ha estudiado. Son de esperar descensos significativos de las concentraciones de rilpivirina en plasma. (inducción de las enzimas del CYP3A)	Rilpivirina no se debe administrar en combinación con productos que contengan Hipérico ya que la administración conjunta puede conducir a la pérdida del efecto terapéutico de rilpivirina (ver sección 4.3).
ANALGÉSICOS		
Paracetamol*# dosis única de 500 mg	AUC de paracetamol ↔ $C_{mín}$ de paracetamol NA $C_{máx}$ de paracetamol ↔ AUC de rilpivirina ↔ $C_{mín}$ de rilpivirina ↑ 26 % $C_{máx}$ de rilpivirina ↔	No es necesario ajustar la dosis.
ANTICONCEPTIVOS ORALES		
Etinilestradiol* 0,035 mg una vez al día Noretindrona* 1 mg una vez al día	AUC de etinilestradiol ↔ $C_{mín}$ de etinilestradiol ↔ $C_{máx}$ de etinilestradiol ↑ 17 % AUC de noretindrona ↔ Cmín de noretindrona ↔ Cmáx de noretindrona ↔ AUC de rilpivirina ↔* $C_{mín}$ de rilpivirina ↔* $C_{máx}$ de rilpivirina ↔* * datos basados en controles históricos.	No es necesario ajustar la dosis.
INHIBIDORES DE LA HMG-CO-A REDUCTASA		
Atorvastatina*# 40 mg una vez al día	AUC de atorvastatina ↔ $C_{mín}$ de atorvastatina ↓ 15 % $C_{máx}$ de atorvastatina ↑ 35 % AUC de rilpivirina ↔ $C_{mín}$ de rilpivirina ↔ $C_{máx}$ de rilpivirina ↓ 9 %	No es necesario ajustar la dosis
INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA TIPO 5 (PDE-5)		
Sildenafilo*# dosis única de 50 mg	*AUC de sildenafilo* ↔ *Cmín de sildenafilo NA* *Cmáx de sildenafilo* ↔ *AUC de rilpivirina* ↔ *Cmín de rilpivirina* ↔ *Cmáx de rilpivirina* ↔	No es necesario ajustar la dosis
Vardenafilo Tadalafilo	No se han estudiado.	No es necesario ajustar la dosis

Ω % de aumento/descenso basado en los estudios de interacción medicamentosa con rilpivirina oral

* La interacción entre rilpivirina y el medicamento se ha evaluado en un ensayo clínico. Todas las demás interacciones farmacológicas que se muestran son estimaciones.

Este estudio de interacciones se ha realizado con una dosis superior a la recomendada de rilpivirina con el fin de evaluar el máximo efecto en el medicamento administrado concomitantemente. La recomendación posológica es aplicable a la dosis recomendada de rilpivirina de 25 mg una vez al día.

Medicamentos que prolongan el intervalo QT La rilpivirina oral a la dosis recomendada de 25 mg una vez al día no se asocia a efectos clínicamente relevantes sobre el intervalo QTc. Las concentraciones plasmáticas de rilpivirina después de las inyecciones de REKAMBYS a la dosis recomendada de 600 mg mensualmente o 900 mg cada 2 meses, son comparables a las alcanzadas con rilpivirina oral a una dosis de 25 mg al día. En un estudio de sujetos sanos se ha demostrado que dosis supraterapéuticas de rilpivirina oral (75 mg una vez al día y 300 mg una vez al día) prolongan el intervalo QTc del ECG (ver sección 5.1). REKAMBYS se debe usar con precaución cuando se administra conjuntamente con un medicamento con riesgo conocido de "*Torsade de Pointes*" (ver sección 4.4). **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia** Embarazo Se desconoce el efecto de REKAMBYS sobre el embarazo humano. Una cantidad moderada de datos en mujeres embarazadas en tratamiento con rilpivirina oral (entre 300 1.000 resultados en embarazo) no han mostrado malformaciones o toxicidad en el feto/neonatal asociadas a rilpivirina. Un estudio de 19 mujeres embarazadas tratadas con rilpivirina oral en combinación con un régimen de base durante el segundo y el tercer trimestre y el posparto, demostró una menor exposición a rilpivirina oral durante el embarazo y, por tanto, se debe controlar estrechamente la carga viral si se usa REKAMBYS durante el embarazo. Los estudios realizados en animales no muestran toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). REKAMBYS no está recomendado durante el embarazo salvo que el beneficio esperado justifique el riesgo potencial. Se debe valorar un régimen oral alternativo siguiendo las recomendaciones de tratamiento actuales. Después de suspender el tratamiento con REKAMBYS, la rilpivirina puede permanecer en la circulación sistémica hasta 4 años en algunos pacientes (ver sección 4.4). Lactancia Basándose en los datos en animales, es previsible que la rilpivirina se excrete en la leche materna, aunque esto no ha sido confirmado en humanos. La rilpivirina puede estar presente en la leche humana hasta 4 años en algunas pacientes después de suspender el tratamiento con REKAMBYS. Para evitar la transmisión del VIH al lactante, se recomienda que las mujeres que conviven con el VIH no den el pecho a sus hijos. Fertilidad No existen datos en humanos disponibles acerca del efecto de rilpivirina sobre la fertilidad. En los estudios realizados en animales no se han observado efectos clínicamente relevantes sobre la fertilidad (ver sección 5.3). **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas** Se debe informar a los pacientes de que pueden experimentar fatiga, mareos y somnolencia durante el tratamiento con REKAMBYS (ver sección 4.8). **4.8 Reacciones adversas** Resumen del perfil de seguridad Las RA notificadas con mayor frecuencia en los estudios de administración mensual fueron reacciones en el lugar de la inyección (hasta el 84 %), cefalea (hasta el 12 %) y pirexia (10 %). Las RA notificadas con mayor frecuencia en el estudio de administración cada dos meses fueron reacciones en el lugar de la inyección (76 %), cefalea (7 %) y pirexia (7 %). Tabla de

reacciones adversas Las RA identificadas para rilpivirina y/o el cabotegravir se presentan según la clasificación por órganos y sistemas (SOC, por sus siglas en inglés) y por frecuencia (ver Tabla 7). Las frecuencias se definen como muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10) y poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100).

Tabla 7: ITabla de reacciones adversas[1]

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Categoría de frecuencia	RAs del tratamiento de rilpivirina + cabotegravir
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	disminución del recuento de glóbulos blancos[2], disminución de la hemoglobina[2], disminución del recuento de plaquetas[2]
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	síndrome de reconstitución inmune[2]
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	aumento del colesterol total (en ayunas)[2], aumento del colesterol LDL (en ayunas)[2]
	Frecuentes	falta de apetito[2], aumento de los triglicéridos (en ayunas)[2]
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	depresión, ansiedad, sueños anormales, insomnio, trastornos del sueño[2], estado depresivo[2]
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	cefalea
	Frecuentes	mareos
	Poco frecuentes	somnolencia, reacciones vasovagales (en respuesta a las inyecciones)
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	aumento de amilasa pancreática[2]
	Frecuentes	náuseas, vómitos, dolor abdominal[3], flatulencia, diarrea, malestar abdominal[2], sequedad de boca[2], aumento de lipasa[2]
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	hepatotoxicidad
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	exantema[4]
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Frecuentes	mialgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Muy frecuentes	reacciones en el lugar de la inyección (dolor y molestias, nódulo, induración), pirexia[5]
	Frecuentes	reacciones en el lugar de la inyección (hinchazón, eritema, prurito, equimosis, calor, hematoma), cansancio, astenia, malestar
	Poco frecuentes	reacciones en el lugar de la inyección (celulitis, absceso, anestesia, hemorragia, cambio de color)
Exploraciones complementarias	Frecuentes	aumento de peso
	Poco frecuentes)	aumento de las transaminasas, aumento de la bilirrubina en sangre

[1] La frecuencia de las RA identificadas se basa en todos los casos notificados de los acontecimientos y no se limitan a los considerados como al menos potencialmente relacionados por el investigador.
[2] Otras reacciones adversas observadas con rilpivirina oral en otros estudios.
[3] Dolor abdominal engloba los siguientes términos preferentes MedDRA: dolor abdominal, dolor abdominal superior.
[4] Exantema engloba los siguientes términos preferentes MedDRA: exantema, exantema eritematoso, exantema generalizado, exantema macular, exantema maculopapular, exantema morbiliforme, exantema papular, exantema prurítico.
[5] Pirexia engloba los siguientes términos preferentes MedDRA: pirexia, sensación febril, aumento de la temperatura corporal. La mayoría de los episodios de pirexia se notificaron en la primera semana tras las inyecciones.

El perfil global de seguridad en las semanas 96 y 124 del estudio FLAIR estaba en consonancia con el que se observó en la semana 48, y no hubo nuevos hallazgos relacionados con la seguridad. En la fase de extensión del estudio FLAIR, al iniciar el régimen de inyección de rilpivirina más cabotegravir sin la dosificación inicial oral (inyección directa) no se observó ningún problema de seguridad nuevo relacionado con la omisión de la fase de dosificación inicial oral. Descripción de reacciones adversas *Reacciones en el lugar de la inyección (RLI) localizadas* Hasta el 1 % de los sujetos abandonaron el tratamiento con rilpivirina y cabotegravir inyectables a causa de RLI. En general, las reacciones en el lugar de la inyección fueron leves (Grado 1, 70 %-75 % de los sujetos) o moderadas (Grado 2, 27 %-36 % de los sujetos). El 3 4 % de sujetos experimentó RLI graves (Grado 3). La mediana de la duración de los episodios de RLI fue de 3 días. El porcentaje de sujetos que notificaron RLI disminuyó con el tiempo. *Aumento de peso* En la Semana 48, los sujetos de los estudios de fase 3 FLAIR y ATLAS, tratados con rilpivirina más cabotegravir, aumentaron de peso una mediana de 1,5 kg; los sujetos que continuaron con el tratamiento antirretroviral (TAR) anterior aumentaron de peso una mediana de 1,0 kg (análisis agrupado). En los estudios FLAIR y ATLAS, la mediana del aumento de peso en los grupos de rilpivirina más cabotegravir fue de 1,3 kg y 1,8 kg, respectivamente, frente a 1,5 kg y 0,3 kg en los brazos de TAR. En la semana 48 del estudio ATLAS 2M, la mediana del aumento de peso en los brazos de dosis mensual y cada dos meses de rilpivirina+cabotegravir fue de 1,0 kg. *Cambios en los análisis bioquímicos* Durante los estudios clínicos se observó aumento de las transaminasas (ALT/AST) en los sujetos tratados con rilpivirina más cabotegravir. Este aumento se atribuyó principalmente a hepatitis viral aguda. Algunos sujetos en tratamiento con rilpivirina oral más cabotegravir oral presentaron aumento de las transaminasas que se atribuyó a sospecha de hepatotoxicidad relacionada con el tratamiento; estos cambios fueron reversibles al suspender el tratamiento. Se observó un pequeño incremento, sin progresión, de la bilirrubina total (sin ictericia clínica) durante el tratamiento con rilpivirina más cabotegravir. Estos cambios no se consideraron clínicamente relevantes, ya que probablemente reflejan la competición entre el cabotegravir y la bilirrubina no conjugada por una vía de eliminación común (UGT1A1). Se observaron niveles elevados de lipasas durante los ensayos clínicos con rilpivirina más cabotegravir. Los aumentos de lipasa de Grado 3 y 4 ocurrieron con mayor incidencia con rilpivirina más cabotegravir en comparación con TAR. Estas elevaciones fueron generalmente asintomáticas y no dieron lugar a la interrupción de rilpivirina más cabotegravir. En el estudio ATLAS-2M se notificó un caso de pancreatitis mortal con lipasa de Grado 4 y factores de confusión (incluidos antecedentes de pancreatitis) en el que no se pudo descartar la causalidad con el régimen de inyección. Notificación de sospechas de reacciones adversas Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es. **4.9 Sobredosis** Actualmente, la experiencia en relación con la sobredosis de REKAMBYS es limitada. En caso de sobredosis, se debe instaurar tratamiento de soporte clínicamente indicado, con vigilancia de las constantes vitales y el ECG (intervalo QT), si fuera necesario. Dado que rilpivirina presenta una gran afinidad por las proteínas plasmáticas, no es probable que la diálisis logre la eliminación de cantidades significativas del principio activo. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS 5.1 Propiedades farmacodinámicas** Grupo farmacoterapéutico: Antivirales para uso sistémico, inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósido, código ATC: J05AG05. Mecanismo de acción Rilpivirina es un inhibidor diarilpirimidínico de la transcriptasa inversa no nucleósido (ITINN) del VIH 1. La actividad de rilpivirina está mediada por la inhibición no competitiva de la transcriptasa inversa (TI) del VIH 1. Rilpivirina no inhibe las polimerasas α, β y γ del ADN celular humano. Actividad antiviral *in vitro* Rilpivirina mostró actividad frente a muestras de laboratorio de cepas salvajes (*wild type*) del VIH 1 en una línea de linfocitos T plenamente infectada con una mediana de CE_{50} para el VIH 1/IIIB de 0,73 nM (0,27 ng/ml). Aunque rilpivirina mostró una actividad in vitro limitada frente al VIH-2 con valores de CE50 comprendidos entre 2.510 y 10.830 nM (920 a 3.970 ng/ml), no se recomienda el tratamiento de la infección por el VIH-2 con rilpivirina al no disponerse de datos clínicos. Rilpivirina también mostró actividad antiviral contra una amplia variedad de cepas primarias del VIH-1 del grupo M (subtipos A, B, C, D, F, G, H) con valores de CE_{50} comprendidos entre 0,07 y 1,01 nM (0,03 a 0,37 ng/ml) y contra cepas primarias del grupo O con valores de CE_{50} que oscilaron entre 2,88 y 8,45 nM (1,06 a 3,10 ng/ml). Resistencia Teniendo en cuenta todos los datos disponibles *in vitro* e *in vivo* obtenidos con rilpivirina oral en pacientes sin tratamiento previo, las siguientes mutaciones asociadas a resistencia pueden afectar a la actividad de la rilpivirina si están presentes a nivel basal: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, M230L y la combinación de L100I y K103N. *En cultivo celular* Se seleccionaron cepas resistentes a rilpivirina en cultivos celulares a partir de cepas salvajes (*wild type*) de VIH 1 de diferentes orígenes y subtipos, así como VIH-1 resistente a los ITINN. Las mutaciones asociadas a resistencia más frecuentes que aparecieron fueron L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C y M230I. *Pacientes con supresión viral* El número de sujetos que cumplió los criterios de fracaso virológico confirmado (FVC) fue bajo en los estudios de fase 3 agrupados ATLAS y FLAIR. Se observaron 7 FVC con rilpivirina más cabotegravir (7/591, 1,2 %) y 7 FVC con el tratamiento antirretroviral actual (7/591, 1,2 %) hasta la semana 48. En el análisis agrupado del grupo de rilpivirina más cabotegravir, 5/591 (0,8 %) sujetos desarrollaron resistencia: 5/591 (0,8 %) y 4/591 (0,7 %) con mutaciones asociadas a resistencia a la rilpivirina. (K101E [n=1], E138A/E/K/T [n=1], E138A [n=1] o E138K [n=2]) y/o al cabotegravir (G140R [n=1], Q148R [n=2] o N155H [n=1]), respectivamente. Los 4 FVC con cabotegravir más rilpivirina del FLAIR tenían VIH 1 subtipo A1 (n=3) o AG (n=1). Un FVC del FLAIR no llegó a recibir ninguna inyección. Los 3 FVC con cabotegravir más rilpivirina del ATLAS tenían VIH-1 subtipo A, A1, o AG. En 2 de estos 3 FVC, las mutaciones asociadas a la resistencia a la rilpivirina observadas en el momento del fracaso también se observaron a nivel basal en el ADN de VIH-1 de PBMC. En el estudio ATLAS 2M, 10 sujetos cumplían los criterios de FVC hasta la semana 48: 8/522 (1,5 %) en el brazo de C8S y 2/523 (0,4 %) en el brazo de C4S. En el grupo de C8S, 5/522 (1,0 %) desarrollaron resistencia: 4/522 (0,8 %) y 5/522 (1,0 %) con mutaciones asociadas a resistencia a la rilpivirina (E138A [n=1], E138K [n=1], K101E [n=2] o Y188L [n=1]) y/o al cabotegravir (Q148R [n=3] o N155H [n=4]), respectivamente. En el grupo de C4S, 2/523 (0,4 %) desarrollaron resistencia: 1/523 (0,2 %) y 2/523 (0,4 %) presentaron mutaciones asociadas a resistencia a rilpivirina (K101E [n=1], M230L [n=1]) y/o cabotegravir (E138K [n=1], Q148R [n=1] o N155H [n=1]), respectivamente. A nivel basal, en el grupo de C8S, 5 sujetos tenían mutaciones asociadas a la resistencia a la rilpivirina y 1 de esos sujetos portaba una mutación asociada a resistencia al cabotegravir. Ninguno de los sujetos del grupo de C4S tenía ninguna mutación asociada a la resistencia a la rilpivirina o al cabotegravir a nivel basal. Los 10 FVC con cabotegravir más rilpivirina del ATLAS-2M tenían VIH-1 subtipo A (n=1), A1 (n=2), B (n=4), C (n=2) o Complejo (n=1). Resistencia cruzada *Virus con mutaciones de resistencia a los ITINN* Entre un conjunto de 67 cepas de laboratorio recombinantes del VIH 1 con una mutación en las posiciones RT asociadas a resistencia a los ITINN, incluidas las más frecuentes K103N e Y181C, rilpivirina mostró actividad antiviral frente a 64 (96 %) de estas cepas. Las únicas mutaciones asociadas a resistencia que se asociaron a una pérdida de sensibilidad a rilpivirina fueron: K101P, Y181I e Y181V. La presencia de K103N, por sí misma, no produjo una reducción en la sensibilidad a rilpivirina, sin embargo, la combinación de K103N y L100I resultó en una reducción de 7 veces la sensibilidad a rilpivirina. *Cepas clínicas recombinantes* Rilpivirina conservó la sensibilidad (fold change ≤ punto de corte biológico) en el 62 % de 4.786 cepas clínicas recombinantes del VIH-1 resistentes a efavirenz y/o a nevirapina. *Pacientes con supresión viral* En el análisis de la semana 48 de los estudios de fase 3 ATLAS y FLAIR, 5/7 FVC mostraban resistencia fenotípica a rilpivirina en el momento del fracaso. En estos 5 pacientes se observó resistencia cruzada fenotípica a efavirenz (n=4), etravirina (n=3) y nevirapina (n=4). Efectos en el electrocardiograma El efecto de rilpivirina a la dosis recomendada de 25 mg una vez al día sobre el intervalo QTcF se evaluó en un ensayo aleatorizado, cruzado, controlado con placebo y con tratamiento activo (moxifloxacino 400 mg una vez al día), realizado en 60 adultos sanos, mediante 13 mediciones durante 24 horas en estado estacionario. La concentración plasmática de rilpivirina tras las inyecciones de REKAMBYS es comparable a la observada durante el tratamiento con rilpivirina oral a la dosis de 25 mg al día. REKAMBYS a la dosis recomendada de 600 mg mensual o 900 mg cada 2 meses no se asocia a un efecto clínicamente relevante en el QTc. Cuando se estudiaron dosis supra terapéuticas de 75 mg una vez al día y de 300 mg una vez al día de rilpivirina en adultos sanos, las diferencias medias máximas ajustadas en el tiempo (límite de confianza superior del 95 %) en el intervalo QTcF con respecto al placebo tras la corrección por el valor basal fueron de 10,7 (15,3) y 23,3 (28,4) ms, respectivamente. La administración en estado estacionario de rilpivirina oral en dosis de 75 mg una vez al día y 300 mg una vez al día produjo una $C_{máx}$ media unas 4,4 veces y 11,6 veces, respectivamente, mayor que la Cmáx media en estado estacionario observada con la dosis recomendada de 600 mg una vez al mes de REKAMBYS. La administración en estado estacionario de rilpivirina oral 75 mg una vez al día y 300 mg una vez al día produjo una $C_{máx}$ media unas 4,1 y 10,7 veces, respectivamente, mayor que la $C_{máx}$ media en estado estacionario observada con la dosis recomendada de 900 mg cada 2 meses de REKAMBYS. Eficacia clínica y seguridad Administración mensual La eficacia de REKAMBYS más cabotegravir inyectable se ha evaluado en dos estudios de fase 3 aleatorizados, multicéntricos, abiertos, con control activo, de brazos paralelos y de no inferioridad FLAIR (201584)

y ATLAS (201585). El análisis de la variable principal se realizó después de que todos los sujetos completaran la visita de la semana 48 o abandonaran el estudio prematuramente. Pacientes virológicamente suprimidos (con tratamiento basado en dolutegravir previo durante 20 semanas) En el estudio FLAIR se trató a 629 sujetos infectados por el VIH-1, sin tratamiento antirretroviral (TAR) previo, con un régimen que contenía el inhibidor integrasa (INI) dolutegravir durante 20 semanas (dolutegravir/abacavir/lamivudina o dolutegravir + otros 2 inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa si los sujetos eran HLA B*5701 positivos). Después se aleatorizó (1:1) a los sujetos virológicamente suprimidos (ARN del VIH-1 < 50 copias por ml, n=566) para recibir un régimen de rilpivirina más cabotegravir o para continuar con el TAR. Los sujetos aleatorizados para recibir el régimen de rilpivirina más cabotegravir iniciaron el tratamiento de dosificación inicial oral con un comprimido de cabotegravir (30 mg) más un comprimido de rilpivirina (25 mg) una vez al día durante al menos 4 semanas, seguido del tratamiento con cabotegravir inyectable (mes 1: inyección de 600 mg, a partir del mes 2: inyección de 400 mg) más rilpivirina inyectable (mes 1: inyección de 900 mg, a partir del mes 2: inyección de 600 mg) durante todos los meses hasta 96 semanas. Pacientes virológicamente suprimidos (estables con el TAR previo durante al menos 6 meses) En el estudio ATLAS se aleatorizó (1:1) a 616 sujetos infectados por el VIH-1, tratados anteriormente con TAR, virológicamente suprimidos (durante al menos 6 meses) (ARN del VIH-1 < 50 copias por ml) y se les administró o bien un régimen de rilpivirina más cabotegravir o continuaron con el TAR. Los sujetos aleatorizados para recibir el régimen de rilpivirina más cabotegravir iniciaron el tratamiento de dosificación inicial oral con un comprimido de cabotegravir (30 mg) más un comprimido de rilpivirina (25 mg) una vez al día durante al menos 4 semanas, seguido del tratamiento con cabotegravir inyectable (mes 1: inyección de 600 mg, a partir del mes 2: inyección de 400 mg) más rilpivirina inyectable (mes 1: inyección de 900 mg, a partir del mes 2: inyección de 600 mg) todos los meses durante 44 semanas más. En el estudio ATLAS, el 50 %, el 17 % y el 33 % de los sujetos habían recibido un ITNN, un IP o un INI (respectivamente) como tercer agente basal de tratamiento antes de la aleatorización y el porcentaje era similar entre los grupos de tratamiento. Estudios de Fase 3 agrupados A nivel basal, en el análisis agrupado, la mediana de la edad de los sujetos fue de 38 años, el 27 % eran mujeres, el 27 % no caucásicos, el 1 % eran ≥ 65 años y el 7 % tenía un nivel de linfocitos CD4+ inferior a 350 células por mm^3 en el brazo de rilpivirina más cabotegravir; estas características eran similares entre los brazos de tratamiento. La variable principal de ambos estudios fue la proporción de sujetos con ARN del VIH-1 ≥ 50 copias/ml en plasma en la semana 48 (algoritmo *snapshot* para la población ITT-E). En un análisis agrupado de los dos estudios de fase 3, rilpivirina más cabotegravir fue no inferior a TAR en términos de proporción de sujetos con ARN del VIH-1 ≥ 50 c/ml en plasma (1,9 % y 1,7 %, respectivamente) en la semana 48. La diferencia ajustada entre tratamiento con rilpivirina más cabotegravir y con el TAR (0,2; IC del 95 %: -1,4, 1,7) cumplió el criterio de no inferioridad (límite superior del IC del 95 % inferior al 4 %) [ver Tabla 8]. En la Tabla 8 y la Tabla 9 se muestran la variable principal y otras variables en la semana 48, como los factores basales más importantes, y los datos agrupados de los estudios FLAIR y ATLAS.

Tabla 8: Resultados virológicos del tratamiento aleatorizado en los estudios FLAIR y ATLAS en la semana 48 (análisis por *Snapshot*)

	FLAIR		ATLAS		Datos agrupados	
	RPV+CAB N = 283	TAR N = 283	RPV+CAB N = 308	TAR N = 308	RPV+CAB N = 591	TAR N = 591
ARN del VIH 1 ≥ 50 copias/ml †	6 (2,1)	7 (2,5)	5 (1,6)	3 (1,0)	11 (1,9)	10 (1,7)
Diferencia entre tratamientos (%) (IC del 95 %)*	-0,4 (-2,8, 2,1)		0,7 (-1,2, 2,5)		0,2 (-1,4, 1,7)	
ARN del VIH 1 < 50 copias/ml	265 (93,6)	264 (93,3)	285 (92,5)	294 (95,5)	550 (93,1)	558 (94,4)
Diferencia entre tratamientos (%) (IC del 95 %)*	0,4 (-3,7, 4,5)		- 3,0 (-6,7, 0,7)		-1,4 (- 4,1, 1,4)	
Sin datos virológicos en la ventana de la semana 48	12 (4,2)	12 (4,2)	18 (5,8)	11 (3,6)	30 (5,1)	23 (3,9)
Razones						
Abandono del estudio/fármaco del estudio por un acontecimiento adverso o por fallecimiento	8 (2,8)	2 (0,7)	11 (3,6)	5 (1,6)	19 (3,2)	7 (1,2)
Abandono del estudio/fármaco del estudio por otros motivos	4 (1,4)	10 (3,5)	7 (2,3)	6 (1,9)	11 (1,9)	16 (2,7)
Sin datos en la ventana, pero sí en el estudio	0	0	0	0	0	0

* Ajustada por factores de estratificación basal

† Incluye los sujetos que abandonaron por falta de eficacia, que abandonaron sin mostrar supresión.

N=número de sujetos en cada grupo de tratamiento, IC=intervalo de confianza, TAR=tratamiento antirretroviral actual, RPV=rilpivirina, CAB=cabotegravir

Tabla 9: Proporción de sujetos con ARN del VIH-1 ≥ 50 copias/ml en plasma en la semana 48 en función de factores clave a nivel basal (resultados por *Snapshot*)

Factores a nivel basal		Datos agrupados de FLAIR y ATLAS	
		RPV+CAB N = 591 n/N (%)	TAR N = 591 n/N (%)
CD4+ a nivel basal (células/mm^3)	< 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)
Sexo	Hombre	6/429 (1,4)	9/423 (2,1)
	Mujer	5/162 (3,1)	1/168 (0,6)
Raza	Caucásica	9/430 (2,1)	7/408 (1,7)
	Negra/afroamericana	2/109 (1,8)	3/133 (2,3)
	Asiática/otra	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)
Edad (años)	< 50	9/492 (1,8)	8/466 (1,7)
	≥ 50	2/99 (2,0)	2/125 (1,6)
Tratamiento antiviral basal en la aleatorización	IP	1/51 (2,0)	0/54
	INI	6/385 (1,6)	9/382 (2,4)
	INNRT	4/155 (2,6)	1/155 (0,6)

IMC=índice de masa corporal, IP=inhibidor de la proteasa, INI=inhibidor de la integrasa, INNRT=inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido, RPV=rilpivirina, CAB=cabotegravir, TAR=tratamiento antirretroviral actual

En los estudios FLAIR y ATLAS, las diferencias entre los tratamientos fueron similares en todas las características basales (recuento de CD4+ sexo, edad, raza, IMC, tratamiento 3er agente basal). Semana 96 del estudio FLAIR En el estudio FLAIR, los resultados en la Semana 96 se mantuvieron consecuentes con los resultados en la Semana 48. La proporción de sujetos con ARN del VIH-1 ≥ 50 c/ml en plasma en los grupos de rilpivirina más cabotegravir (n=283) y de TAR (n=283) fue del 3,2 % y el 3,2 %, respectivamente (diferencia ajustada entre el tratamiento con REKAMBYS más cabotegravir y con TAR [0,0; IC del 95 %: -2,9, 2,9]). La proporción de sujetos con ARN del VIH 1 < 50 c/ml en plasma en los grupos de REKAMBYS más cabotegravir y de TAR fue del 87 % y el 89 %, respectivamente (diferencia ajustada entre el tratamiento con REKAMBYS más cabotegravir y con TAR [-2,8; IC del 95 %: -8,2, 2,5]). Semana 124 del estudio FLAIR: inyección directa frente a dosificación inicial oral En el estudio FLAIR, se hizo una evaluación de la seguridad y la eficacia en la semana 124 en aquellos pacientes que decidieron cambiar en la semana 100 de abacavir/dolutegravir/lamivudina a rilpivirina más cabotegravir en la fase de extensión. Los pacientes tuvieron la opción de cambiar a una fase con o sin dosificación inicial oral, creando así un grupo de dosificación inicial oral y un grupo de inyección directa. En la semana 124, la proporción de sujetos con ARN del VIH-1 en plasma ≥ 50 c/ml fue de 1/121 (0,8 %) y 1/111 (0,9 %) para los grupos de dosificación inicial oral y de inyección directa, respectivamente. Las tasas de supresión viral (ARN del VIH-1 < 50 c/ml) fueron similares tanto en el grupo de dosificación inicial oral (113/121 [93,4 %]) como en el grupo de inyección directa (110/111 [99,1%]). Dosis cada dos meses Pacientes virológicamente suprimidos (estables con el TAR previo durante al menos 6 meses) La eficacia y seguridad de rilpivirina inyectable administrada cada 2 meses se ha evaluado en un estudio de fase 3b aleatorizado, multicéntrico, abierto, de brazos paralelos y no inferioridad, el ATLAS-2M (207966). El análisis de la variable principal se realizó después de que todos los sujetos completaran la visita de la semana 48 o abandonaran el estudio prematuramente. En el ATLAS 2M, se aleatorizó (1:1) a 1045 pacientes infectados por el VIH-1, previamente tratados con TAR y en supresión viral y se les administró un régimen de rilpivirina más cabotegravir inyectable cada 2 meses o cada mes. A los sujetos que inicialmente no estaban siendo tratados con cabotegravir/rilpivirina se les administró tratamiento de dosificación inicial oral que comprendía un comprimido de rilpivirina (25 mg) más un comprimido de cabotegravir (30 mg) al día, durante al menos 4 semanas. Los sujetos aleatorizados a inyecciones mensuales de rilpivirina (mes 1: inyección de 900 mg, a partir del mes 2: inyección de 600 mg) y de cabotegravir (mes 1: inyección de 600 mg, a partir del mes 2: inyección de 400 mg) recibieron el tratamiento durante 44 semanas más. Los sujetos aleatorizados a inyecciones cada dos meses de rilpivirina (inyección de 900 mg los meses 1, 2, 4 y cada 2 meses posteriormente) y de cabotegravir (inyección de 600 mg los meses 1, 2, 4 y cada 2 meses posteriormente) recibieron tratamiento durante otras 44 semanas más. Antes de la aleatorización, el 63 %, 13 % y 24 % de los sujetos habían recibido rilpivirina más cabotegravir durante 0 semanas, 1 a 24 semanas y > 24 semanas, respectivamente. A nivel basal, la mediana de la edad de los sujetos fue de 42 años, el 27 % eran mujeres, el 27 % no caucásicos, el 4 % eran ≥ 65 años y el 6 % tenía un nivel de linfocitos CD4+ inferior a 350 células por mm^3; estas características eran similares entre los brazos de tratamiento. La variable principal del ATLAS 2M fue la proporción de sujetos con ARN del VIH-1 ≥ 50 c/ml en plasma en la semana 48 (algoritmo snapshot para la población ITT-E). En el ATLAS-2M, rilpivirina más cabotegravir administrados cada 2 meses fue no inferior a cabotegravir más rilpivirina administrados una vez al mes en términos de proporción de sujetos con ARN del VIH-1 ≥ 50 c/ml en plasma (1,7 % y 1,0 %, respectivamente) en la semana 48. La diferencia ajustada entre los tratamientos de cabotegravir más rilpivirina administrados cada 2 meses y una vez al mes (0,8; IC del 95 %: 0,6, 2,2) cumplió el criterio de no inferioridad (límite superior del IC del 95 % inferior al 4 %).

Tabla 10: Resultados virológicos del tratamiento aleatorizado del ATLAS-2M a las 48 semanas (análisis por *Snapshot*)

	Administración cada 2 meses (C8S)	Administración una vez al mes (C4S)
	N = 522 (%)	N = 523 (%)
ARN del VIH 1 ≥ 50 copias/ml†	9 (1,7)	5 (1,0)
Diferencia entre tratamientos (%) (IC del 95 %)*	0,8 (-0,6, 2,2)	
ARN del VIH 1 < 50 copias/ml	492 (94,3)	489 (93,5)
Diferencia entre tratamientos (%) (IC del 95 %)*	0,8 (-2,1, 3,7)	
Sin datos virológicos en la ventana de la semana 48	21 (4,0)	29 (5,5)
Razones:		
Abandono del estudio por AA o por fallecimiento	9 (1,7)	13 (2,5)
Abandono del estudio por otros motivos	12 (2,3)	16 (3,1)
Sin datos en la ventana, pero sí en el estudio	0	0

* Ajustada por factores de estratificación basal

† Incluye los sujetos que abandonaron por falta de eficacia, que abandonaron sin mostrar supresión.

N=número de sujetos en cada grupo de tratamiento, IC=intervalo de confianza, TAR=tratamiento antirretroviral actual,

Tabla11: Proporción de sujetos del ATLAS 2M con ARN del VIH-1 ≥ 50 copias/ml en plasma en la semana 48 en función de factores clave a nivel basal (resultados por *Snapshot*).

Factores basales		Número con ARN del VIH-1 ≥ 50 c/ml/ Número total evaluado (%)	
		Administración cada 2 meses (C8S)	Administración una vez al mes (C4S)
Número de linfocitos CD4+ basales (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)
Sexo	Hombre	4/385 (1,0)	5/380 (1,3)
	Mujer	5/137 (3,5)	0/143
Raza	Caucásica	5/370 (1,4)	5/393 (1,3)
	No caucásica	4/152 (2,6)	0/130
	Negra/ afroamericana	4/101 (4,0)	0/90
	No negra/ afroamericana	5/421 (1,2)	5/421 (1,2)
IMC	< 30 kg/m2	3/409 (0,7)	3/425 (0,7)
	≥ 30 kg/m2	6/113 (5,3)	2/98 (2,0)
Edad (años)	< 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)
Exposición previa a CAB/ RPV	Ninguna	5/327 (1,5)	5/327 (1,5)
	1-24 semanas	3/69 (4,3)	0/68
	> 24 semanas	1/126 (0,8)	0/128

IMC=índice de masa corporal, CAB=cabotegravir, RPV=rilpivirina

En el estudio ATLAS-2M, las diferencias entre los tratamientos en términos de la variable principal en todas las características basales (recuento de linfocitos CD4+, sexo, raza, IMC, edad y exposición previa a cabotegravir/rilpivirina) no fueron de trascendencia clínica. Los resultados de eficacia en la semana 96 están en consonancia con los resultados de la variable primaria en la semana 48. El régimen de rilpivirina más cabotegravir inyectable administrado cada 2 meses es no inferior al régimen de rilpivirina más cabotegravir administrado una vez al mes. La proporción de sujetos con ARN del VIH 1 ≥ 50 c/ml en plasma en la semana 96 en la administración cada 2 meses de rilpivirina más cabotegravir (n=522) y la administración una vez al mes de rilpivirina más cabotegravir (n=523) fue del 2,1 % y 1,1 %, respectivamente (diferencia entre tratamientos ajustada entre la administración cada 2 meses y la administración una vez al mes de rilpivirina más cabotegravir [1,0; IC del 95 %: -0,6, 2,5]). La proporción de sujetos con ARN del VIH 1 < 50 c/ml en plasma en la semana 96 en la administración cada 2 meses de rilpivirina más cabotegravir y en la administración una vez al mes de rilpivirina más cabotegravir fue del 91 % y 90,2 %, respectivamente (diferencia entre tratamientos ajustada entre la administración cada 2 meses y la administración una vez al mes de rilpivirina más cabotegravir [0,8; IC del 95 %: -2,8, 4,3]). Los resultados de eficacia en la semana 152 están en consonancia con los resultados de la variable primaria en las semanas 48 y 96. El régimen de rilpivirina más cabotegravir inyectable administrado cada 2 meses es no inferior al régimen de rilpivirina más cabotegravir administrado una vez al mes. En un análisis por ITT, la proporción de sujetos con ARN del VIH 1 ≥ 50 c/ml en plasma en la semana 152 en la administración cada 2 meses de rilpivirina más cabotegravir (n=522) y la administración una vez al mes de rilpivirina más cabotegravir (n=523) fue del 2,7 % y 1,0 %, respectivamente (diferencia entre tratamientos ajustada entre la administración cada 2 meses y la administración una vez al mes de rilpivirina más cabotegravir [1,7; IC del 95 %: 0,1, 3,3]). En un análisis por ITT, la proporción de sujetos con ARN del VIH 1 < 50 c/ml en plasma en la semana 152 en la administración cada 2 meses de rilpivirina más cabotegravir y en la administración una vez al mes de rilpivirina más cabotegravir fue del 87 % y 86 %, respectivamente (diferencia entre tratamientos ajustada entre la administración cada 2 meses y la administración una vez al mes de rilpivirina más cabotegravir [1,5; IC del 95 %: -2,6, 5,6]). *Análisis post hoc* En análisis multivariantes de estudios de Fase 3 agrupados (ATLAS hasta 96 semanas, FLAIR hasta 124 semanas, ATLAS-2M hasta 152 semanas) se examinó la influencia de varios factores sobre el riesgo de FVC. En el análisis de factores basales (AFB) se examinaron las características víricas y de los participantes a nivel basal y el régimen de administración; y el análisis multivariante (AMV) incluyó los factores basales e incorporó las concentraciones plasmáticas de fármaco previstas después del nivel basal en el FVC usando modelos de regresión con un procedimiento de selección de variables. Tras un total de 4291 persona-años, la tasa de incidencia de FVC sin ajustar fue del 0,54 por 100 persona-años; se notificaron 23 FVC (el 1,4 % de los 1651 sujetos en estos estudios). El AFB demostró mutaciones asociadas a resistencia a rilpivirina (razón de tasas de incidencia [IRR]=21,65, p<0,0001), subtipo de VIH 1 A6/A1 (IRR=12,87, p<0,0001) e índice de masa corporal (IRR=1,09 por aumento de 1 unidad, p=0,04; IRR=3,97 de ≥30 kg/m^2, p=0,01) que se asociaron con FVC. Otras variables como la administración C4S o C8S, el sexo femenino u otras mutaciones asociadas a resistencia a CAB/INI no se asociaron significativamente al FVC. Una combinación de al menos 2 de los siguientes factores clave a nivel basal se asoció a un incremento del riesgo de FVC: mutaciones asociadas a resistencia a rilpivirina, VIH-1 subtipo A6/A1 o IMC ≥ 30 kg/m^2 (Tabla 12).

Tabla 12 Resultados virológicos por presencia a nivel basal de factores clave: mutaciones a resistencia a rilpivirina, VIH 1 subtipo A6/A11 e IMC ≥ 30 kg/m^2

Factores a nivel basal (número)	Éxito virológico[2]	Fracaso virológico confirmado (%)[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 (Intervalo de confianza del 95 %)	1231/1431 (86/0) (84,1 %, 87,8 %)	23/1431 (1,6)[6] (1,0 %, 2,4 %)

[1] Clasificación de subtipo A1 o A6 de VIH 1 basada en el grupo de la Biblioteca Nacional Los Alamos de la base de datos de secuencias de VIH (junio de 2020).
[2] Basado en el algoritmo *Snapshot* de la FDA de ARN <50 copias/ml en la semana 48 para ATLAS, la semana 124 para FLAIR y la semana 152 para ATLAS 2M.
[3] Se define como dos mediciones consecutivas de ARN de VIH ≥200 copias/ml.
[4] Valor predictivo positivo (VPP): < 1 %; valor predictivo negativo (VPN): 98,5 %; sensibilidad: 34,8 %; especificidad: 71,9 %.
[5] VPP: 19,3 %; VPN: 99,1 %; sensibilidad: 47,8 %; especificidad: 96,7 %.
[6] Conjunto de datos del análisis con todas las covariables disponibles para los factores basales (de un total de 1651 sujetos).

En pacientes con al menos dos de estos factores de riesgo, la proporción de sujetos que tuvieron un FVC fue más alta que la observada en pacientes con ninguno o un factor de riesgo, con FVC identificado en 6/24 pacientes [25,0 %, 95 % IC (9,8 % , 46,7 %)] tratados con el régimen de dosificación cada 2 meses y 5/33 pacientes [15,2 %, IC del 9 5% (5,1 %, 31,9 %)] tratados con el régimen de dosificación mensual. *Puentes orales con otros TAR* En un análisis retrospectivo de los datos agrupados de 3 estudios clínicos (FLAIR, ATLAS-2M y LATTE-2/estudio 200056), se incluyeron 29 sujetos que recibieron un puente oral durante una mediana de 59 días (percentil 25 y 75: 53-135) con un TAR distinto de rilpivirina más cabotegravir (puente oral alternativo) durante el tratamiento con REKAMBYS más cabotegravir de acción prolongada (AP) en inyecciones intramusculares (IM). La mediana de edad de los sujetos fue de 32 años, el 14 % eran mujeres, el 31 % no eran blancos, el 97 % recibió un régimen basado en un inhibidor de la integrasa (INI) para el puente oral alternativo, el 41 % recibió un ITINN como parte de su régimen de puente oral alternativo (incluyendo rilpivirina en 11/12 casos) y el 62 % recibió un ITIAN. Tres sujetos se retiraron durante el puente oral o poco después del puente oral por motivos no relacionados con la seguridad. La mayoría (≥96 %) de los sujetos mantuvo la supresión virológica (ARN del VIH-1 en plasma <50 c/ml). Durante el puente con el puente oral alternativo y durante el período posterior al puente oral alternativo (hasta 2 inyecciones de REKAMBYS más cabotegravir después del puente oral), no se observaron casos de FVC (ARN del VIH-1 confirmado en plasma ≥200 c/ml). Población pediátrica La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con REKAMBYS inyectable en uno o más grupos de la población pediátrica para el tratamiento de la infección por VIH 1. **5.2 Propiedades farmacocinéticas** Las propiedades farmacocinéticas de REKAMBYS se han evaluado en adultos sanos e infectados por el VIH-1.

Tabla 13: Parámetros farmacocinéticos poblacionales después de la administración de rilpivirina oral una vez al día y después de las inyecciones intramusculares de inicio y de continuación de REKAMBYS administradas una vez al mes o cada dos meses

Fase de administración	Posología	Media geométrica (percentil 5; 95)		
		$AUC_{(0\text{-}tau)}$[b] (ng•h/ml)	$C_{máx}$ (ng/ml)	C_{tau}[b] (ng/ml)
Dosificación inicial oral [c]	25 mg una vez al día	2.083 (1.125; 3.748)	116 (48,6; 244)	79,4 (31,8; 177)
Inyección de inicio [a,d]	900 mg IM dosis de inicio	44.842 (21.712; 87.575)	144 (93,9; 221)	41,9 (21,7; 78,9)
Inyección mensual [a,e]	600 mg IM al mes	68.324 (39.042; 118.111)	121 (68,1; 210)	85,8 (49,6; 147)
Inyección cada dos meses [a,e]	900 mg IM cada 2 meses	132.450 (76.638; 221.783)	138 (80,6; 228)	68,9 (38,0; 119)

[a] Basada en las estimaciones individuales post-hoc del modelo farmacocinético poblacional de rilpivirina IM (datos agrupados de los estudios FLAIR, ATLAS y ATLAS-2M).
[b] tau es el tiempo entre administraciones: 24 horas para la administración oral; 1 o 2 meses para las inyecciones IM mensuales o cada dos meses.
[c] Para la rilpivirina oral, la C_{tau} representa los datos agrupados observados en los estudios FLAIR, ATLAS y ATLAS-2M, la AUC(0 tau) y la $C_{máx}$ representan los datos farmacocinéticos de los estudios de fase 3 de rilpivirina oral
[d] Al administrarse con la dosificación inicial oral, la $C_{máx}$ de la inyección de inicio refleja principalmente la administración oral, ya que la inyección de inicio se administró el mismo día que la última dosis oral. Al administrarse sin la dosificación inicial oral (inyección directa, n=110), se obtuvo una media geométrica (percentil 5 y 95) de C_{max} (1 semana después de la inyección de inicio) para rilpivirina de 68,0 ng/ml (27,5 220) y la C_{tau} de 48,9 ng/ml (17,7; 138).
[e] Datos de la Semana 48.

Absorción Rilpivirina inyectable de liberación prolongada muestra una cinética limitada por la velocidad de absorción (es decir, farmacocinética flip flop) debida a la lenta absorción desde el glúteo a la circulación sistémica que produce una concentración plasmática de rilpivirina sostenida. Tras una única dosis intramuscular, la concentración plasmática de rilpivirina se detecta desde el primer día y aumenta gradualmente hasta alcanzar la concentración plasmática máxima después de una mediana de 3-4 días. La rilpivirina se ha detectado en plasma hasta 52 semanas o más después de la administración de una única dosis de REKAMBYS. Después de 1 año de inyecciones mensuales o cada dos meses, se alcanza aproximadamente el 80 % de la exposición en estado estacionario de la farmacocinética de rilpivirina. La exposición plasmática a rilpivirina aumenta de forma proporcional a la dosis, o ligeramente inferior, después de una o varias inyecciones IM de dosis de entre 300 y 1200 mg. Distribución La rilpivirina se une aproximadamente en un 99,7 % a las proteínas plasmáticas *in vitro*, principalmente a la albúmina. Basándose en el análisis de la farmacocinética poblacional, se estimó que el volumen aparente del compartimiento central (Vc/F) habitual para la rilpivirina después de la administración IM era de 132 l, lo que refleja una distribución moderada a los tejidos periféricos. Se ha detectado rilpivirina en el líquido cefalorraquídeo (LCR). En los sujetos infectados por el VIH-1 tratados con un régimen de rilpivirina inyectable más cabotegravir inyectable, la mediana del cociente entre la concentración de rilpivirina en el LCR y en plasma (n=16) era de 1,07 a 1,32 % (intervalo: no cuantificable a 1,69 %). En consonancia con las concentraciones terapéuticas de rilpivirina en el LCR, el ARN del VIH-1 en el LCR (n=16) era < 50 c/ml en el 100 % de los sujetos y < 2 c/ml en 15/16 (94 %) sujetos. En el mismo punto temporal, el ARN del VIH 1 (n=18) en plasma era < 50 c/ml en el 100 % de los sujetos y < 2 c/ml en 12/18 (66,7 %) sujetos. Biotransformación Los estudios *in vitro* indican que rilpivirina experimenta fundamentalmente un metabolismo oxidativo mediado por el sistema del citocromo P450 (CYP) 3ª. Eliminación La semivida aparente media de rilpivirina tras la administración de REKAMBYS está limitada por la velocidad de absorción y se estimó que era de 13-28 semanas. Se estimó que el aclaramiento plasmático aparente (CL/F) de rilpivirina era de 5,08 l/h. Tras la administración oral de dosis únicas de 14C rilpivirina, se recuperó en las heces y la orina un promedio del 85 % y el 6,1 % de la radiactividad, respectivamente. En las heces, se detectó

un promedio del 25 % de la dosis administrada de rilpivirina intacta. En la orina se detectaron únicamente trazas de rilpivirina intacta (< 1 % de la dosis). Poblaciones de pacientes especiales *Sexo* No se han observado diferencias clínicamente relevantes sobre la exposición a rilpivirina tras la administración intramuscular (IM) entre varones y mujeres. *Raza* No se ha observado que la raza afecte de forma clínicamente relevante sobre la exposición a rilpivirina tras la administración intramuscular. *IMC* No se ha observado que el IMC afecte de forma clínicamente relevante sobre la exposición a rilpivirina después de la administración intramuscular. *Pacientes de edad avanzada* No se ha observado que la edad afecte de forma clínicamente relevante a la exposición a rilpivirina después de la administración intramuscular. Los datos farmacocinéticos de rilpivirina en sujetos de > 65 años son limitados. *Insuficiencia renal* No se ha estudiado la farmacocinética de rilpivirina en pacientes con insuficiencia renal. La eliminación renal de rilpivirina es insignificante. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. En los pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal en etapa terminal, se debe utilizar REKAMBYS con precaución, ya que la concentración plasmática puede aumentar debido a la alteración de la absorción, distribución y/o metabolismo del fármaco secundaria a la disfunción renal. La combinación de REKAMBYS con un inhibidor potente del CYP3A únicamente se debe utilizar en pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal en etapa terminal si el beneficio es mayor que el riesgo. Rilpivirina presenta una gran afinidad por las proteínas plasmáticas, por lo que no es probable que la hemodiálisis o la diálisis peritoneal incrementen su eliminación de forma significativa (ver sección 4.2). *Insuficiencia hepática* Rilpivirina se metaboliza y elimina fundamentalmente por vía hepática. En un ensayo en el que se compararon 8 pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child Pugh) con 8 controles equiparados, y 8 pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child Pugh) con 8 controles equiparados, la exposición a dosis múltiples de rilpivirina fue un 47 % mayor en los pacientes con insuficiencia hepática leve y un 5 % mayor en aquellos con insuficiencia hepática moderada. Sin embargo, no se puede descartar que la exposición a rilpivirina farmacológicamente activa y sin unir a proteínas se vea significativamente aumentada en insuficiencia hepática moderada. No se requiere ajuste de la dosis, pero se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada. No se ha estudiado REKAMBYS en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child Pugh). Por consiguiente, no se recomienda utilizar REKAMBYS en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.2). *Coinfección por el virus de la hepatitis B y/o de la hepatitis C* El análisis de farmacocinética poblacional mostró que la infección simultánea por el virus de la hepatitis B y/o C no tuvo efectos clínicamente relevantes sobre la exposición a rilpivirina tras la administración oral de rilpivirina. *Pacientes pediátricos* La farmacocinética de rilpivirina no se ha establecido en niños y adolescentes <18 años con REKAMBYS. **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad** Todos los estudios se realizaron con rilpivirina para uso oral excepto los estudios de tolerancia local con REKAMBYS inyectable. Toxicidad a dosis repetidas La toxicidad hepática asociada con la inducción de enzimas hepáticos se observó en roedores. En perros, se identificaron efectos como la colestasis. Estudios de toxicología para la reproducción Los estudios realizados en animales no muestran indicios de toxicidad embrionaria ni fetal relevante o efecto sobre la función reproductora. No hubo teratogenia con rilpivirina en ratas ni conejos. Las exposiciones embrionario fetal al nivel NOAEL (sin efectos adversos observados) en ratas y conejos fueron, respectivamente, ≥ 12 veces y ≥ 57 veces mayores que la exposición en seres humanos en la dosis diaria máxima recomendada en humanos de 25 mg una vez al día en pacientes infectados por el VIH-1, o en la dosis de 600 mg o 900 mg de rilpivirina suspensión inyectable de acción prolongada administrada por inyección intramuscular.Carcinogénesis y mutagénesis El potencial carcinogénico de rilpivirina oral se evaluó mediante la administración por sonda oral en ratones y ratas de hasta 104 semanas. Con las dosis más bajas evaluadas en los estudios de carcinogenicidad, las exposiciones sistémicas (basadas en el AUC) a rilpivirina fueron ≥ 17 veces (ratones) y ≥ 2 veces (ratas) mayores, en comparación con las observadas en seres humanos en la dosis máxima recomendada en humanos de 25 mg una vez al día en pacientes infectados por el VIH-1, o a la dosis de 600 mg o 900 mg de rilpivirina suspensión inyectable de acción prolongada administrada por inyección intramuscular. No se observó ninguna neoplasia relacionada con el fármaco en las ratas. En los ratones, rilpivirina mostró una relación positiva con neoplasias hepatocelulares en ambos sexos. Los resultados hepatocelulares observados en los ratones pueden ser específicos de los roedores. Rilpivirina ha dado negativo en ausencia y presencia de un sistema de activación metabólica en el análisis de mutación inversa de Ames *in vitro* y en el análisis de clastogenia en células de linfoma de ratón *in vitro*. Rilpivirina no provocó lesiones cromosómicas en la prueba de micronúcleos de ratón *in vivo*. Tolerancia local de REKAMBYS Después de la administración IM repetida a largo plazo de REKAMBYS en perros y cerdos enanos, se observó eritema leve de corta duración (es decir, 1-4 días en los cerdos enanos) y depósitos blancos en el lugar de la inyección en la necropsia, acompañados de hinchazón y cambios en la coloración de los ganglios linfáticos drenantes. El examen al microscopio demostró infiltración de macrófagos y depósitos de eosinófilos en el lugar de la inyección. También se observó infiltración de macrófagos en los ganglios linfáticos drenantes/regionales. Se consideró que estos hallazgos eran una reacción al material depositado y no una manifestación de irritación local. **6. DATOS FARMACÉUTICOS 6.1 Lista de excipientes** poloxámero 338 ácido cítrico monohidratado glucosa monohidrato dihidrogenofosfato sódico monohidratado hidróxido de sodio (para ajustar el pH y garantizar la isotonicidad) agua para preparaciones inyectables **6.2 Incompatibilidades** Este medicamento no se debe mezclar con otros medicamentos o diluyentes. **6.3 Periodo de validez** 3 años Se ha demostrado estabilidad química y física en uso hasta 6 horas a 25 °C. Una vez extraída la suspensión a la jeringa, la inyección se debe administrar lo antes posible, aunque se puede dejar en la jeringa hasta 2 horas. Si se superan las 2 horas, desechar el medicamento, la jeringa y la aguja. **6.4 Precauciones especiales de conservación** Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Antes de la administración, el vial debe alcanzar la temperatura ambiente (sin superar 25°C). El vial se puede dejar dentro de su embalaje a temperatura ambiente durante un máximo de 6 horas; no lo vuelva a meter en la.nevera. Si no se ha utilizado en un plazo de 6 horas, el vial debe desecharse (consultar sección 6.3). **6.5 Naturaleza y contenido del envase** Vial de vidrio de tipo I. Envase de 600 mg Cada envase contiene un vial de vidrio transparente de 4 ml, con cierre elastomérico de butilo y sello de aluminio con tapón de plástico de tipo "flip-off", 1 jeringa (graduación de 0,2 ml), 1 adaptador del vial y 1 aguja de inyección (calibre 23, 1½ pulgada). Envase de 900 mg Cada envase contiene un vial de vidrio transparente de 4 ml, con cierre elastomérico de butilo y sello de aluminio con tapón de plástico de tipo "flip-off", 1 jeringa (graduación de 0,2 ml), 1 adaptador del vial y 1 aguja de inyección (calibre 23, 1½ pulgada). **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones** La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se debe realizar de acuerdo con la normativa local. En el prospecto se incluyen instrucciones completas del uso y manejo de REKAMBYS (ver Instrucciones de uso). **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** Janssen Cilag International NV Turnhoutseweg 30 B 2340 Beerse Bélgica **8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** 600 mg: EU/1/20/1482/001 900 mg: EU/1/20/1482/002 **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN** Fecha de la primera autorización: 17 de diciembre de 2020 **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO** 06/2023. **11. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN** Medicamento sujeto a prescripción médica. Medicamento de Uso Hospitalario. **REKAMBYS 900 mg suspensión inyectable de liberación prolongada - envase de 1 vial de 3 ml (C.N. 730044)** P.V.L: 509,15€ P.V.P: 565,06€ P.V.P IVA: 587,66€. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu/, y en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (http://www.aemps.gob.es/).

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas. **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO** Vocabria 30 mg comprimidos recubiertos con película. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA** Cada comprimido contiene cabotegravir sódico equivalente a 30 mg de cabotegravir. Excipiente con efecto conocido. Cada comprimido recubierto con película contiene 155 mg de lactosa (como monohidrato). Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA** Comprimido recubierto con película (comprimido). Comprimidos recubiertos con película, blancos, ovalados (aproximadamente 8,0 mm por 14,3 mm), grabados con 'SV CTV' en una cara**. DATOS CLÍNICOS 4.1 Indicaciones terapéuticas** Vocabria comprimidos está indicado, en combinación con rilpivirina comprimidos, para el tratamiento a corto plazo de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) en adultos que están virológicamente suprimidos (ARN del VIH-1 <50 copias/ml) en un tratamiento antirretroviral estable, sin evidencia actual o previa de resistencia a, y sin fracaso virológico previo con, inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN) e inhibidores de la integrasa (INI) (ver secciones 4.2, 4.4 y 5.1) para:

- inducción oral para evaluar la tolerabilidad de Vocabria y rilpivirina antes de la administración de cabotegravir inyectable más rilpivirina inyectable.
- terapia oral para adultos que no podrán recibir la dosis planificada de cabotegravir inyectable más rilpivirina inyectable.

4.2 Posología y forma de administración Vocabria debe ser prescrito por un médico con experiencia en el manejo de la infección por el VIH. Vocabria comprimidos está indicado para el tratamiento a corto plazo del VIH-1 en combinación con rilpivirina comprimidos, por lo tanto, se debe consultar la información de prescripción de rilpivirina comprimidos para ver la pauta posológica recomendada.. **Antes de comenzar a tomar Vocabria, llos profesionales sanitarios deben seleccionar cuidadosamente a los pacientes que se ajusten al calendario de inyecciones mensual requerido y asesorarles sobre la importancia de cumplir con las visitas programadas de dosificación para ayudar a mantener la supresión virológica y reducir el riesgo de rebote viral y el potencial desarrollo de resistencias si omiten dosis (ver sección 4.4).** Cuando se decida emplear una inducción oral, se debe tomar Vocabria comprimidos junto con rilpivirina comprimidos durante aproximadamente un mes (al menos 28 días) para evaluar la tolerabilidad al cabotegravir y a la rilpivirina (ver sección 4.4). Se debe tomar un comprimido de Vocabria 30 mg con un comprimido de 25 mg de rilpivirina, una vez al día.

Tabla 1 Pauta recomendada de inducción oral en adultos

	INDUCCIÓN ORAL
Medicamento	**Durante el mes 1**
Vocabria	30 mg una vez al día
Rilpivirina	25 mg una vez al día

Dosis orales para inyecciones omitidas de cabotegravir Si un paciente tiene previsto omitir una visita programada de inyección más de 7 días, se puede hacer un puente oral (un comprimido de 30 mg de Vocabria y un comprimido de 25 mg de rilpivirina, una vez al día) para reemplazar hasta 2 visitas consecutivas de inyecciones mensuales o una, si la pauta de inyección es cada 2 meses. Hay datos limitados disponibles sobre el uso de puente oral con otros TAR totalmente supresores (principalmente basados en INI), ver sección 5.1. Para puentes orales que duren más de dos meses, se recomienda usar un TAR oral alternativo. La primera dosis de un puente oral debe tomarse un mes (+/- 7 días) después de las últimas dosis inyectables de cabotegravir y rilpivirina para los pacientes que reciben las inyecciones mensuales. Para los pacientes que reciben inyecciones cada 2 meses, la primera dosis de un puente oral se debe tomar dos meses (+/- 7 días) después de las últimas dosis inyectables de cabotegravir y rilpivirina. La dosificación inyectable se debe reanudar el día que se complete la dosificación oral. *Dosis olvidadas* Si el paciente olvida una dosis de Vocabria comprimidos, el paciente debe tomar la dosis olvidada lo antes posible, siempre que la siguiente dosis no sea antes de 12 horas. Si la siguiente dosis es antes de 12 horas, el paciente no debe tomar la dosis olvidada y simplemente debe de reanudar la pauta de dosificación habitual. Si el paciente vomita dentro de las 4 horas desde la toma del comprimido de Vocabria, se tomará otro comprimido de Vocabria. Si el paciente vomita pasadas más de 4 horas tras la toma de Vocabria, el paciente no tomará otra dosis de Vocabria hasta la próxima dosis establecida. *Pacientes de edad avanzada* No se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada. Hay datos limitados disponibles acerca del uso de cabotegravir en pacientes de 65 años de edad en adelante (ver sección 5.2). I*nsuficiencia renal* No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a grave (CLcr <30 ml/min y no en diálisis [ver sección 5.2]). No se ha estudiado cabotegravir en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal que reciben terapia de reemplazo renal. Como cabotegravir presenta una alta afinidad a proteínas, superior al 99%, no se espera que la diálisis altere la exposición a cabotegravir. Si se administra a un paciente en terapia de reemplazo renal, cabotegravir se debe usar con precaución. I*nsuficiencia hepática* No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (clase A o B en la escala de Child-Pugh). No se ha estudiado cabotegravir en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C en la escala de Child-Pugh, [ver sección 5.2]). Si se administra a un paciente con insuficiencia hepática grave, cabotegravir se debe usar con precaución. *Población pediátrica* No se ha establecido la seguridad y eficacia de cabotegravir en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos. Forma de administración Vía oral Se puede tomar Vocabria comprimidos con o sin comida. Cuando se tome a la vez que rilpivirina comprimidos, Vocabria comprimidos se debe tomar con comida. **4.3 Contraindicaciones** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Uso concomitante de Vocabria junto con rifampicina, rifapentina, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína o fenobarbital (ver sección 4.5). . **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo** Factores basales asociados a fracaso virológico Antes de comenzar el tratamiento, se debe tener en cuenta que el análisis multivariante indica que la combinación de al menos 2 de los siguientes factores basales puede estar asociada a un mayor riesgo de fracaso virológico: mutaciones archivadas de resistencia a rilpivirina, subtipo A6/A1 del VIH-1 o IMC ≥30 kg/m^2. . Los datos disponibles sugieren que el fracaso virológico ocurre con más frecuencia cuando estos pacientes son tratados de acuerdo con la dosificación cada 2 meses en comparación con el régimen de dosificación mensual. En pacientes cuya historia de tratamiento antirretroviral esté incompleta o sea incierta, sin test de resistencias basales previos al inicio de tratamiento, se debe tener precaución ante la presencia del subtipo A6/A1 del VIH-1 o de un IMC ≥30 kg/m^2 (ver sección 5.1). Reacciones de hipersensibilidad Se han notificado reacciones de hipersensibilidad en asociación con inhibidores de la integrasa, incluido cabotegravir. Estas reacciones se caracterizaron como erupción cutánea, hallazgos constitucionales y, a veces, disfunción orgánica, incluyendo lesiones hepáticas. El tratamiento con Vocabria y otros medicamentos sospechosos se debe interrumpir inmediatamente si se desarrollan signos o síntomas de hipersensibilidad (que incluyen, pero no se limitan a, erupción grave o erupción acompañada de fiebre, malestar general, fatiga, dolor muscular o articular, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, hepatitis, eosinofilia o angioedema). Se debe controlar el estado clínico, incluyendo las aminotransferasas hepáticas, e iniciar el tratamiento apropiado (ver secciones 4.2, 4.8 y 5.1). Hepatotoxicidad Se ha notificado hepatotoxicidad en un número limitado de pacientes que recibían Vocabria con y sin enfermedad hepática conocida preexistente (ver sección 4.8). La administración de cabotegravir en inducción oral se utilizó en los estudios clínicos para ayudar a identificar pacientes que podían tener riesgo de hepatotoxicidad. Se recomienda controlar los valores hepáticos e interrupir el tratamiento con Vocabria si se sospecha de hepatotoxicidad. Co-infección de VHB/VHC Los pacientes co-infectados con hepatitis B fueron excluídos de los estudios con Vocabria. No se recomienda iniciar el tratamiento con Vocabria en pacientes co-infectados de hepatitis B. Los médicos se deben referir a las guías actuales de tratamiento de la infección de VIH en pacientes co-infectados con el virus de la hepatitis B. Hay datos limitados disponibles en pacientes co-infectados por hepatitis C. Se recomienda monitorizar la función hepática en pacientes co-infectados por hepatitis C. Interacción con otros medicamentos Se debe tener precaución al prescribir Vocabria comprimidos junto con medicamentos que puedan reducir su exposición (ver sección 4.5). Se recomienda tomar antiácidos que contengan cationes polivalentes al menos 2 horas antes y 4 horas después de tomar Vocabria comprimidos (ver sección 4.5).

Síndrome de reconstitución inmune En pacientes infectados por el VIH que presentan deficiencia inmunitaria grave en el momento de iniciar un tratamiento antirretroviral (TAR) combinado, puede aparecer una reacción inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar cuadros clínicos graves, o empeoramiento de los síntomas. Normalmente, estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después de iniciar el TAR. Algunos ejemplos relevantes son la retinitis por citomegalovirus, infecciones generalizadas y/o localizadas por micobacterias y neumonía causada por *Pneumocystis jirovecii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio e instaurar un tratamiento cuando sea necesario. También se han notificado trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo las enfermedades de Graves y la hepatitis autoinmune) durante la reconstitución inmune, sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden aparecer muchos meses después del inicio del tratamiento. Infecciones oportunistas Se debe advertir a los pacientes de que Vocabria o cualquier otra terapia antirretroviral no cura la infección por el VIH y que todavía pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por el VIH. Por lo tanto, los pacientes deben permanecer bajo estrecha observación clínica por médicos con experiencia en el manejo de estas enfermedades asociadas al VIH. Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. Excipientes Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio". **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción** Vocabria comprimidos, en combinación con rilpivirina comprimidos, está indicado para el tratamiento del VIH-1, por lo tanto, para interacciones asociadas se debe consultar la información de prescripción de rilpivirina comprimidos. Efecto de otros medicamentos en la farmacocinética de cabotegravir Cabotegravir se metaboliza principalmente por la uridina difosfato glucuronosil transferasa (UGT) 1A1 y, en menor medida, por la UGT1A9. Se espera que los medicamentos que sean potentes inductores de la UGT1A1 o la UGT1A9, disminuyan las concentraciones plasmáticas de cabotegravir provocando una falta de eficacia (ver sección 4.3 y Tabla 2 a continuación). En los metabolizadores lentos de UGT1A1, que representan una inhibición clínica máxima de UGT1A1, el AUC, C_{max} y C_{tau} medios de cabotegravir oral aumentaron hasta 1,5 veces. El

efecto de un inhibidor de UGT1A1 puede ser ligeramente más pronunciado; sin embargo, teniendo en cuenta los márgenes de seguridad de cabotegravir, no se espera que este aumento sea clínicamente relevante. Por lo tanto, no se recomiendan ajustes de dosis para Vocabria en presencia de inhibidores de UGT1A1 (p.ej., atazanavir, erlotinib, sorafenib). Cabotegravir es sustrato de la glicoproteína P (P-gp) y de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), sin embargo, dada su alta permeabilidad, no se espera alteración en la absorción cuando se administre conjuntamente con inhibidores de la P-gp o la BRCP. Efecto de cabotegravir en la farmacocinética de otros medicamentos *In vivo*, cabotegravir no tuvo un efecto sobre midazolam, un sustrato del citocromo P450 (CYP) 3A4. *In vitro* cabotegravir no indujo CYP1A2, CYP2B6 ni CYP3A4 *in vitro* cabotegravir inhibió los transportadores de aniones orgánicos (OAT) 1 (IC_{50}=0,81 μM) y OAT3 (IC_{50}=0,41 μM). Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se administren concomitantemente con sustratos de OAT1/3 de estrecho margen terapéutico (p.ej., metotrexato). En base al perfil de interacción in vitro y clínico del fármaco, no se espera que cabotegravir altere las concentraciones de otros medicamentos antirretrovirales incluyendo inhibidores de la proteasa, inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido, inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos, inhibidores de la integrasa, inhibidores de entrada o ibalizumab. Los datos de interacción del fármaco que se proporcionan en la Tabla 2 se han obtenidos de estudios con cabotegravir oral (el aumento se indica como "↑", disminución " ↓", sin cambio " ↔", el área bajo la curva de concentración versus tiempo "AUC", la concentración máxima observada "C_{max}", la concentración al final del intervalo de administración "Cτ").

Tabla 2: Interacciones con otros medicamentos

Medicamentos por áreas terapéuticas	**Interacción Cambio en la media geométrica (%)**	**Recomendaciones relativas a la administración conjunta**
Medicamentos antirretrovirales		
Inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido: Etravirina	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 1% C_{max} ↑ 4% Cτ ↔ 0%	Etravirina no cambió significativamente la concentración plasmática de cabotegravir. No se necesita ajustar la dosis de Vocabria comprimidos.
Inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido: Rilpivirina	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 12% C_{max} ↑ 5% Cτ ↑ 14% Rilpivirina ↔ AUC ↓ 1% C_{max} ↓ 4% Cτ ↓ 8%	Rilpivirina no cambió significativamente la concentración plasmática de cabotegravir. No se necesita ajustar la dosis de Vocabria comprimidos cuando se administre conjuntamente con rilpivirina.
Anticonvulsivantes		
Carbamazepina Oxcarbazepina Fenitoína Fenobarbital	Cabotegravir ↓	Los inductores metabólicos pueden disminuir de forma significativa la concentración plasmática de cabotegravir, el uso concomitante está contraindicado (ver sección 4.3).
Antiácidos		
Antiácidos (ej. magnesio, aluminio o calcio)	Cabotegravir ↓	La administración conjunta de suplementos antiácidos tiene el potencial de disminuir la absorción de cabotegravir oral y no se ha estudiado. Se recomienda que los productos antiácidos que contengan cationes polivalentes se administren al menos 2 horas antes o 4 horas después de Vocabria oral (ver sección 4.4).
Antimicobacterianos		
Rifampicina	Cabotegravir ↓ AUC ↓ 59% C_{max} ↓ 6%	La rifampicina disminuyó significativamente la concentración plasmática de cabotegravir lo cual es probable que resulte en una pérdida de efecto terapéutico. No se han establecido recomendaciones posológicas para la administración conjunta de Vocabria con rifampicina y la administración conjunta de Vocabria con rifampicina está contraindicada (ver sección 4.3).
Rifapentina	Cabotegravir ↓	La rifapentina puede disminuir significativamente la concentración plasmática de cabotegravir, el uso concomitante está contraindicado (ver sección 4.3).
Rifabutina	Cabotegravir ↓ AUC ↓ 21% C_{max} ↓ 17% Cτ ↓ 8%	La rifabutina no modificó significativamente la concentración plasmática de cabotegravir. No se requiere ajustar la dosis. Antes de iniciar la terapia oral con cabotegravir, se debe consultar la información de prescripción de cabotegravir inyectable sobre el uso concomitante con rifabutina.
Anticonceptivos orales		
Etinilestradiol (EE) y levonorgestrel (LNG)	EE ↔ AUC ↑ 2% C_{max} ↓ 8% Cτ ↔ 0% LNG ↔ AUC ↑ 12% Cmax ↑ 5% Cτ ↑ 7%	Cabotegravir no cambió significativamente las concentraciones plasmáticas de etinilestradiol y levonorgestrel a un nivel clínicamente relevante. No se necesita ajustar la dosis de anticonceptivos orales cuando se administren conjuntamente con Vocabria comprimidos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia Embarazo Hay datos limitados relativos al uso de cabotegravir en mujeres embarazadas. No se conoce el efecto de Vocabria durante el embarazo humano. Cabotegravir no fue teratogénico cuando se estudió en ratas y conejas preñadas, pero exposiciones superiores a la dosis terapéutica mostraron toxicidad para la reproducción en animales (ver sección 5.3). No se conoce la relevancia para el embarazo humano. No se recomienda tomar Vocabria comprimidos durante el embarazo a no ser que el beneficio esperado justifique el riesgo potencial para el feto. Lactancia Aunque no se ha confirmado en humanos, se espera que cabotegravir se excrete a través de la leche materna en base a datos en animales. Se recomienda que las mujeres que conviven con el VIH no den el pecho a sus hijos para evitar la transmisión del VIH. Fertilidad No hay datos sobre el efecto de cabotegravir en la fertilidad humana masculina o femenina. Los estudios realizados en animales no sugieren efectos de cabotegravir sobre la fertilidad masculina o femenina (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas Se debe informar a los pacientes de que se ha notificado mareo, fatiga y somnolencia durante el tratamiento con Vocabria. Al valorar la capacidad de los pacientes para conducir o manejar maquinaria, se debe tener en cuenta el estado clínico del paciente y el perfil de reacciones adversas de Vocabria. **4.8 Reacciones adversas** Resumen del perfil de seguridad Las reacciones adversas (RA) que se notificaron más frecuentemente en los estudios de dosificación mensuales fueron cefalea (hasta un 12%) y pirexia[4] (10%). Las RA más frecuentemente notificadas, consideradas por el investigador como causalmente relacionadas, en la dosificación cada 2 meses en el estudio ATLAS-2M fueron cefalea (7%) y pirexia[4] (7%). Tabla de reacciones adversas Las RA identificadas para cabotegravir y rilpivirina, de acuerdo a la clasificación por órganos y sistemas y por frecuencia, se especifican en la Tabla 3. Las frecuencias se definen como muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000).

Tabla 3: Resumen de reacciones adversas[1]

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	**Categoría de frecuencia**	**RA para el régimen de Vocabria + rilpivirina**
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Hipersensibilidad*
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Depresión Ansiedad Sueños anormales Insomnio
	Poco frecuentes	Intento de suicidio; ideación suicida (especialmente en pacientes con antecedentes de enfermedad psiquiátrica)
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
	Frecuentes	Mareo
	Poco frecuentes	Somnolencia
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Náuseas Vómitos Dolor abdominal[2] Flatulencias Diarrea
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	Hepatotoxicidad

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción[3]
	Poco frecuentes	Urticaria* Angioedema*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Mialgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Pirexia[4]
	Frecuentes	Fatiga Astenia Malestar
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Aumento de peso
	Poco frecuentes	Aumento de las transaminasas Aumento de bilirrubina en sangre

[1]La frecuencia de las RA identificadas se basa en todos los acontecimientos aparecidos notificados y no se limita a aquellos considerados al menos posiblemente relacionados por el investigador.
[2]Dolor abdominal incluye el siguiente término preferente agrupado en MedDRA: dolor abdominal, dolor abdominal alto.
[3]Erupción incluye los siguientes términos preferentes agrupados en MedDRA: erupción, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción morbiliforme, erupción papular, erupción prurítica.
[4]La pirexia incluye los siguientes términos preferentes agrupados en MedDRA: sensación de mucho calor, temperatura corporal elevada. La mayoría de los episodios de pirexia se notificaron en la primera semana tras las inyecciones.
*Consulte la sección 4.4

Globalmente, el perfil de seguridad a semana 96 y a semana 124 en el estudio FLAIR fue consistente con el observado en la semana 48, sin nuevos hallazgos de seguridad identificados. En la fase de extensión del estudio FLAIR, al iniciar directamente el régimen de inyección de Vocabria y rilpivirina no se identificaron nuevos problemas de seguridad relacionados con la omisión de la fase de inducción oral (ver sección 5.1). Descripción de reacciones adversas seleccionadas *Aumento de peso* A semana 48, los sujetos de los estudios FLAIR y ATLAS que recibieron Vocabria más rilpivirina ganaron una mediana de 1,5 kg de peso, los sujetos que continuaron con su tratamiento antirretroviral actual (TAR actual) ganaron una mediana de 1,0 kg (análisis agrupado). En los estudios individuales FLAIR y ATLAS, la mediana de la ganancia de peso en los grupos de Vocabria más rilpivirina fue de 1,3 kg y 1,8 kg respectivamente, en comparación con 1,5 kg y 0,3 kg en los grupos de TAR actual. A semana 48, en el estudio ATLAS-2M la mediana de ganancia de peso en los dos grupos de dosificación de Vocabria más rilpivirina mensual y cada 2 meses fue de 1,0 kg. *Cambios en los análisis bioquímicos* Con el tratamiento de Vocabria más rilpivirina se observaron pequeños incrementos no progresivos de la bilirrubina total (sin ictericia clínica). Estos cambios no se consideran clínicamente relevantes, ya que probablemente reflejan la competencia entre el cabotegravir y la bilirrubina no conjugada por una vía de aclaramiento común (UGT1A1). Se observaron transaminasas elevadas (ALT/AST) en sujetos que recibieron Vocabria más rilpivirina durante los estudios clínicos. Estas elevaciones se atribuyeron principalmente a la hepatitis viral aguda. Algunos sujetos en terapia oral presentaron elevaciones de transaminasas atribuidas a sospecha de hepatotoxicidad relacionada con el fármaco, estos cambios fueron reversibles al interrumpir el tratamiento (ver sección 4.4). Se observaron niveles elevados de lipasas con Vocabria más rilpivirina en los ensayos clínicos; la incidencia de los aumentos de grado 3 y 4 de lipasa fue mayor para Vocabria más rilpivirina en comparación con el TAR actual. Estas elevaciones fueron generalmente asintomáticas y no dieron lugar a la interrupción del tratamiento de Vocabria más rilpivirina. En el estudio ATLAS-2M se notificó un caso de pancreatitis mortal con aumento de grado 4 de lipasa y presencia de factores de confusión (incluidos antecedentes de pancreatitis), para el cual no se pudo descartar la causalidad del régimen inyectable. Notificación de sospechas de reacciones adversas Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es. **4.9 Sobredosis** No hay un tratamiento específico para la sobredosis de Vocabria. Si se produce una sobredosis, se debe administrar al paciente un tratamiento de soporte con supervisión apropiada, según sea necesario. Se sabe que cabotegravir se une en gran medida a proteínas plasmáticas; por lo tanto, es poco probable que la diálisis ayude a eliminar el medicamento del cuerpo. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS 5.1 Propiedades farmacodinámicas** Grupo farmacoterapéutico: Antivirales de uso sistémico, inhibidor de la integrasa, código ATC: J05AJ04. Mecanismo de acción Cabotegravir inhibe la integrasa del VIH uniéndose al sitio activo de la integrasa y bloqueando la transferencia de la cadena de la integración de ácido desoxirribonucleico (ADN) retroviral, que es esencial para el ciclo de replicación del VIH. Efectos farmacodinámicos *Actividad antiviral en cultivo celular* Cabotegravir mostró actividad antiviral frente a cepas de laboratorio de VIH-1 de tipo salvaje con una concentración media de cabotegravir necesaria para reducir la replicación viral en un 50 por ciento (CE_{50}) de 2,22 nM en células mononucleares de sangre periférica (por sus siglas en inglés, PBMCs), 0,74 nM en células 293T y 0,57 nM en células MT-4. Cabotegravir demostró actividad antiviral en cultivo celular frente a un panel de 24 aislados clínicos de VIH-1 (tres de cada subtipo del grupo M: A, B, C, D, E, F, y G, y tres del grupo O) con valores de CE_{50} que oscilaron entre 0,02 nM y 1,06 nM. Los valores CE_{50} de cabotegravir frente a tres aislados clínicos de VIH-2 oscilaron entre 0,10 nM y 0,14 nM. No hay datos clínicos disponibles en pacientes con VIH-2. *Actividad antiviral en combinación con otros medicamentos* Ningún medicamento con actividad anti-VIH inherente fue antagonista de la actividad antirretroviral de cabotegravir (se realizaron evaluaciones in vitro en combinación con rilpivirina, lamivudina, tenofovir y emtricitabina). *Resistencia in vitro* Aislamiento de VIH-1 de tipo salvaje y actividad frente a cepas resistentes: El pasaje seriado se utiliza para estudiar la evolución de la resistencia *in vitro*. Cuando se utilizó la cepa de laboratorio VIH-1 IIIB durante el pasaje a lo largo de 112 días no se observaron virus con un incremento en la CE_{50} de cabotegravir de >10 veces. Tras el pasaje de VIH-1 de tipo salvaje (con el polimorfismo T124A) en presencia de cabotegravir emergieron las siguientes mutaciones en la integrasa (IN): Q146L (rango de *Fold Change* [FC]=1,3-4,6), S153Y (rango de FC=2,8-8,4) e I162M (FC=2,8). Como se señala anteriormente, la detección de T124 es la selección de una variante minoritaria preexistente sin sensibilidad diferencial a cabotegravir. Durante el pasaje de VIH-1 de tipo salvaje NL-432 no se seleccionaron sustituciones de aminoácidos en la región de la integrasa en presencia de 6,4 nM de cabotegravir a Día 56. De entre los mutantes múltiples, el mayor FC lo presentaron los mutantes que contenían Q148K o Q148R. E138K/Q148H resultó en una disminución de 0,92 veces en la sensibilidad a cabotegravir pero E138K/Q148R resultó en una disminución de 12 veces en la sensibilidad y E138K/Q148K resultó en una disminución de 81 veces en la sensibilidad a cabotegravir. G140C/Q148R y G140S/Q148R dieron como resultado una disminución de 22 y 12 veces en la sensibilidad a cabotegravir respectivamente. Si bien N155H no alteró la sensibilidad a cabotegravir, N155H/Q148R resultó en una disminución de 61 veces en la sensibilidad a cabotegravir. Otros mutantes múltiples, que resultaron en una FC de entre 5 y 10: T66K/L74M (FC=6,3); G140S/Q148K (FC=5,6); G140S/Q148H (FC=6,1) y E92Q/N155H (FC=5,3). *Resistencia in vivo* El número de sujetos que cumplieron criterios de Fracaso Virológico Confirmado (FVC) en el análisis agrupado de los ensayos FLAIR y ATLAS fue bajo. En el análisis agrupado, hubo 7 FVC con cabotegravir más rilpivirina (7/591; 1,2%) y 7 FVC con la pauta de TAR actual (7/591; 1,2%). Los tres FVC con cabotegravir más rilpivirina en el estudio FLAIR que presentaron resistencias tenían VIH-1 Subtipo A1. Además, 2 de los 3 FVC presentaron la mutación emergente Q148R asociada a resistencia al inhibidor de la integrasa, mientras que uno de los tres presentó la G140R que confiere sensibilidad fenotípica reducida a cabotegravir. Los 3 FVC tenían una mutación asociada a resistencia a rilpivirina: K101E, E138E/A/K/T o E138K, y dos de los tres mostraron sensibilidad fenotípica reducida a rilpivirina. Los 3 FVC en el estudio ATLAS tenían VIH-1 subtipos A, A1 y AG. Uno de los tres FVC presentaba en el momento del fracaso la mutación N155H asociada a resistencia a INI, con sensibilidad fenotípica a cabotegravir reducida. Los tres FVC presentaban una mutación asociada a resistencia a rilpivirina en el momento del fracaso: E138A, E138E/K o E138K, y mostraron sensibilidad fenotípica reducida a rilpivirina. En dos de estos tres FVC, las mutaciones asociadas a resistencia a rilpivirina observadas en el momento del fracaso también se detectaron basalmente en ADN del VIH-1 en PBMCs. El séptimo FVC (FLAIR) nunca llegó a recibir inyecciones. Las mutaciones asociadas a resistencia a cabotegravir inyectable de acción prolongada que se observaron en el análisis agrupado de los ensayos ATLAS y FLAIR fueron G140R (n=1), Q148R (n=2), y N155H (n=1). En el estudio ATLAS-2M, 10 sujetos cumplieron criterios de FVC a semana 48: 8 sujetos (1,5%) en el brazo de dosificación cada 8 semanas (Q8W) y 2 sujetos (0,4%) en el brazo de dosificación cada 4 semanas (Q4W). Ocho sujetos cumplieron los criterios de FVC a semana 24 o antes. Basalmente, en el brazo Q8W, 5 sujetos tenían las mutaciones asociadas a resistencia a rilpivirina Y181Y/C + H221H/Y, Y188Y/F/H/L, Y188L, E138A o E138E/A y 1 sujeto presentaba la mutación de resistencia a cabotegravir, G140G/R (además de la citada Y188Y/F/H/L). En el momento del Fracaso Virológico Sospechado (FVS) en el brazo Q8W, 6 sujetos tenían mutaciones asociadas a resistencia a rilpivirina; 2 sujetos además seleccionaron la K101E y 1 sujeto la E138E/K entre el momento basal y el FVS. El FC de rilpivirina era superior al *cut-off* biológico para 7 sujetos oscilando entre 2,4 y 15. Cinco de los 6 sujetos con mutaciones asociadas a resistencia a rilpivirina, también tenían mutaciones asociadas a resistencia a inhibidores de la integrasa (INI), N155H (n=2); Q148R; Q148Q/R+N155N/H (n=2). La mutación en la integrasa, L74I, se identificó en 4/7 sujetos. El test genotípico y fenotípico de la integrasa falló en un sujeto y en otro sujeto el resultado del fenotipo de cabotegravir no estaba disponible. El FC para los FVC del brazo Q8W osciló entre 0,6-9,1 para cabotegravir, 0,8-2,2 para dolutegravir y 0,8-1,7 para bictegravir. Basalmente, en el brazo Q4W, ningún sujeto tenía mutaciones asociadas a resistencia a rilpivirina o INI. Un sujeto tenía la mutación de resistencia a ITINN, G190Q, en combinación con el polimorfismo V189I. En el momento del FVS, un sujeto presentó las mutaciones K101E y M230L asociadas a resistencia a rilpivirina y el otro mantuvo las mutaciones basales G190Q y V198I y además seleccionó la V179V/I. Ambos sujetos mostraron una sensibilidad fenotípica reducida a rilpivirina. Ambos sujetos presentaron también mutaciones asociadas a resistencia a INI, bien Q148R + E138E/K o N155N/H en el momento del FVS y 1 sujeto presentó sensibilidad reducida a cabotegravir. Ninguno de los sujetos presentó la mutación L74I en la integrasa. El FC para los FVC del brazo Q4W osciló entre 1,8-4,6 para cabotegravir, 1,01,4 para dolutegravir y 1,1-1,5 para bictegravir.

Eficacia clínica y seguridad La eficacia de Vocabria más rilpivirina se ha evaluado en dos estudios en Fase III aleatorizados, multicéntricos, con control activo, de grupos paralelos, abiertos, de no inferioridad, FLAIR (estudio 201584) y ATLAS (estudio 201585). El análisis principal se llevó a cabo después de que todos los sujetos completaran su visita a semana 48 o interrumpieran el estudio prematuramente. *Pacientes con supresión virológica (venían de un régimen previo basado en dolutegravir durante 20 semanas)* En el estudio FLAIR, 629 sujetos infectados por el VIH-1, sin TAR previo, recibieron un régimen que contenía un INI (bien dolutegravir/abacavir/lamivudina o dolutegravir más otros dos inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa si los pacientes eran positivos para HLA-B*5701) durante 20 semanas. Los sujetos con supresión virológica (ARN del VIH-1 <50 copias por ml, n=566) se aleatorizaron (1:1) a recibir bien el régimen de Vocabria más rilpivirina o permanecer con el TAR actual. Los sujetos aleatorizados a recibir el régimen de Vocabria más rilpivirina, iniciaron el tratamiento de inducción oral con un comprimido de 30 mg de Vocabria más un comprimido de 25 mg de rilpivirina, diariamente durante al menos 4 semanas (mes 1), seguido del tratamiento mensual con Vocabria inyectable (mes 2: inyección de 600 mg, mes 3 en adelante: inyección de 400 mg) más la inyección de rilpivirina (mes 2: inyección de 900 mg, mes 3 en adelante: inyección de 600 mg) durante 44 semanas adicionales. Este estudio se extendió a 96 semanas. *Pacientes con supresión virológica (estables en TAR previo durante al menos 6 meses)* En el estudio ATLAS, 616 sujetos infectados por el VIH-1, pretratados y con supresión virológica (durante al menos 6 meses) (ARN del VIH-1 <50 copias por ml) se aleatorizaron (1:1) y recibieron bien el régimen de Vocabria más rilpivirina o permanecieron en TAR actual. Los sujetos aleatorizados a recibir el régimen de Vocabria más rilpivirina, iniciaron el tratamiento de inducción oral con un comprimido de 30 mg de Vocabria más un comprimido de 25 mg de rilpivirina, diariamente durante al menos 4 semanas(mes 1), seguido del tratamiento mensual con Vocabria inyectable (mes 2: inyección de 600 mg, mes 3 en adelante: inyección de 400 mg) más la inyección de rilpivirina (mes 2: inyección de 900 mg, mes 3 en adelante: inyección de 600 mg) durante 44 semanas adicionales. En el estudio ATLAS, el 50%, el 17% y el 33% de los sujetos recibían basalmente un ITINN, IP o INI (respectivamente) como tercer agente previo a la aleatorización, siendo similar en ambos grupos de tratamiento. *Datos agrupados* Basalmente, en el análisis agrupado, en el brazo de Vocabria más rilpivirina, la mediana de edad de los sujetos era de 38 años, el 27% eran mujeres, el 27% no eran de raza blanca, el 1% tenía ≥65 años de edad y el 7% tenían un recuento de células CD4+ inferior a 350 células por mm3; estas características fueron similares en ambos grupos de tratamiento. La variable primaria de ambos estudios fue la proporción de sujetos con ≥50 copias de ARN del VIH- 1 plasmático/ml a semana 48 (algoritmo Snapshot para la población por intención de tratar expuesta, ITT-E). En el análisis agrupado de los dos estudios pivotales, Vocabria más rilpivirina fue no inferior al TAR actual respecto a la proporción de pacientes que tenían en plasma ARN del VIH-1 plasmático ≥50 c/ml (1,9% y 1,7% respectivamente) a semana 48. La diferencia de tratamiento ajustada entre Vocabria más rilpivirina y TAR actual (0,2; IC 95%: -1,4 a 1,7) para el análisis agrupado cumplió los criterios de no inferioridad (límite superior de IC 95% inferior al 4%). La variable primaria y otros resultados a semana 48, incluidos los resultados en función de características basales clave, para los estudios FLAIR y ATLAS se muestran en las Tablas 4 y 5.

Tabla 4: Resultados virológicos del tratamiento aleatorizado de los estudios FLAIR y ATLAS a semana 48 (*análisis Snapshot*)

	FLAIR		**ATLAS**		**Datos agrupados**	
	Vocabria +RPV N=283	**TAR actual N=283**	**Vocabria +RPV N=308**	**TAR actual N=308**	**Vocabria + RPV N=591**	**TAR actual N=591**
ARN del VIH-1 ≥50 copias/ ml† (%)	6 (2,1)	7 (2,5)	5 (1,6)	3 (1,0)	11 (1,9)	10 (1,7)
% de diferencia de tratamiento (IC 95%) *	-0,4 (-2,8 a 2,1)		0,7 (-1,2 a 2,5)		0,2 (-1,4 a 1,7)	
ARN del VIH-1 <50 copias/ ml (%)	265 (93,6)	264 (93,3)	285 (92,5)	294 (95,5)	550 (93,1)	558 (94,4)
% de diferencia de tratamiento (IC 95%) *	0,4 (-3,7 a 4,5)		-3,0 (-6,7 a 0,7)		-1,4 (-4,1 a 1,4)	
Sin datos virológicos en la ventana de la semana 48 (%)	12 (4,2)	12 (4,2)	18 (5,8)	11 (3,6)	30 (5,1)	23 (3,9)
Causas						
Interrupción del estudio/ medicamento en estudio por evento adverso o muerte (%).	8 (2,8)	2 (0.7)	11 (3,6)	5 (1,6)	19 (3,2)	7 (1,2)
Interrupción del estudio/ medicamento en estudio por otros motivos (%).	4 (1,4)	10 (3,5)	7 (2,3)	6 (1,9)	11 (1,9)	16 (2,7)
Sin datos en la ventana, pero continúa en el estudio (%).	0	0	0	0)	0)	0

* Ajustado por los factores de estratificación basal.
† Incluye pacientes que interrumpieron el estudio por falta de eficacia, interrumpieron sin estar virológicamente suprimidos.
N = Número de sujetos en cada grupo de tratamiento,
IC = intervalo de confianza, TAR actual = tratamiento antirretroviral actual.

Tabla 5: Proporción de sujetos con ARN del VIH-1 plasmático ≥50 copias/ ml a semana 48 en función de las características basales clave (resultados *Snapshot*)

Características basales		**Características basales**	
		Vocabria+RPV N=591 n/N (%)	**TAR actual N=591 n/N (%)**
CD4+ basales (células/ mm3)	<350	0/42	2/54 (3,7)
	≥350 to <500	5/120 (4,2)	0/117
	≥500	6/429 (1,4)	8 / 420 (1,9)
Género	Masculino	6/429 (1,4)	9/423 (2,1)
	Femenino	5/162 (3,1)	1/168 (0,6)
Raza	Blanca	9/430 (2,1)	7/408 (1,7)
	Negra Africana/ Americana	2/109 (1,8)	3/133 (2,3)
	Asiática/Otra	0/52	0/48
IMC	<30 kg/m2	6/491 (1,2)	8/488 (1,6)
	≥30 kg/m2	5/100 (5,0)	2/103 (1,9)
Edad (años)	<50	9/492 (1,8)	8/466 (1,7)
	≥50	2/99 (2,0)	2/125 (1,6)
TAR basal en la aleatorización	IP	1/51 (2,0)	0/54
	INI	6/385 (1,6)	9/382 (2,4)
	ITINN	4/155 (2,6)	1/155 (0,6)

IMC= Índice de masa corporal
IP= Inhibidor de la proteasa
INI= Inhibidor de la integrasa

ITINN= Inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido

En ambos estudios, FLAIR y ATLAS, las diferencias de tratamiento en función de las características basales (recuento de CD4+, género, raza, IMC, edad, tercera clase de tratamiento basal) fueron comparables. *FLAIR semana 96* En el estudio FLAIR a 96 semanas, los resultados fueron consistentes con los de las 48 semanas. La proporción de sujetos con ARN del VIH-1 plasmático ≥50 c/ml en Vocabria más rilpivirina (n=283) y TAR actual (n=283) fue del 3,2% y 3,2% respectivamente (diferencia de tratamiento ajustada entre Vocabria más rilpivirina y TAR actual: 0,0; IC 95%: -2,9 a 2,9). La proporción de sujetos con ARN del VIH-1 plasmático <50 c/ml en Vocabria más rilpivirina y TAR actual fue del 87% y 89% respectivamente (diferencia de tratamiento ajustada entre Vocabria más rilpivirina y TAR actual: -2,8; IC 95%: -8,2 a 2,5). *FLAIR semana 124: Directo a Inyección vs Inducción Oral* En el estudio FLAIR, se realizó una evaluación de eficacia y seguridad a semana 124 para los pacientes que eligieron cambiar de dolutegravir/abacavir/lamivudina a Vocabria más rilpivirina en la fase de extensión (a semana 100). A los sujetos se les dio la opción de cambiar con o sin una fase de inducción oral, creando un grupo de inducción oral (IO) (n = 121) y un grupo directo a inyección (DAI) (n=111). A semana 124, la proporción de sujetos con ARN del VIH-1 ≥ 50 copias/ml fue de 0,8% y 0,9% para los grupos de inducción oral (IO) y directo a inyección (DAI), respectivamente. Las tasas de supresión virológica (ARN del VIH-1 <50 copias/ml) fueron similares en los grupos de IO (93,4%) y DAI (99,1%). *Dosificación cada 2 meses Pacientes con supresión virológica (estables en TAR previo durante al menos 6 meses)* La eficacia y seguridad Vocabria inyectable administrado cada 2 meses, ha sido evaluada en un estudio de Fase IIIb, aleatorizado, multicéntrico, de grupos paralelos, abierto, de no inferioridad, ATLAS-2M (207966). El análisis principal se llevó a cabo una vez que todos los pacientes completaran su visita a semana 48 o que interrumpieran el estudio prematuramente. En el estudio ATLAS-2M, 1.045 sujetos infectados por el VIH-1, pretratados y con supresión virológica, fueron aleatorizados (1:1) a recibir un régimen de Vocabria más rilpivirina inyectables administrado bien mensualmente o cada dos meses. Los sujetos que no habían recibido previamente Vocabria más rilpivirina recibieron tratamiento de inducción oral que incluía un comprimido de 30 mg de cabotegravir más un comprimido de 25 mg de rilpivirina, diariamente, durante al menos 4 semanas (mes 1). Los sujetos aleatorizados a recibir inyecciones mensuales de Vocabria (mes 2: inyección de 600 mg, mes 3 en adelante: inyección de 400 mg) y de rilpivirina (mes 2: inyección de 900 mg, mes 3 en adelante: inyección de 600 mg) recibieron tratamiento durante 44 semanas adicionales. Los sujetos aleatorizados a recibir inyecciones cada 2 meses de Vocabria (inyección de 600 mg en los meses 2, 3, 5 y cada 2 meses a partir de entonces) e inyecciones de rilpivirina (inyección de 900 mg en los meses 2, 3, 5 y cada 2 meses a partir de entonces) recibieron tratamiento durante 44 semanas adicionales. Previamente a la aleatorización, el 63%, 13% y 24% de los sujetos habían recibido Vocabria más rilpivirina durante 0 semanas, 1 a 24 semanas y >24 semanas, respectivamente. Basalmente, la mediana de edad de los sujetos era de 42 años de edad, el 27% eran mujeres, el 27% no eran de raza blanca, el 4% tenían ≥ 65 años de edad y el 6% tenían un recuento de células CD4+ inferior a 350 células por mm^3; siendo similares en ambos grupos de tratamiento. La variable primaria del estudio ATLAS-2M fue la proporción de pacientes con ≥ 50c/ml de ARN plasmático del VIH-1 a semana 48 (algoritmo *Snapshot* para la población ITT-E). En el estudio ATLAS-2M, a semana 48 la administración de Vocabria más rilpivirina cada 2 meses fue no inferior a Vocabria más rilpivirina administrado cada mes respecto a la proporción de sujetos con ≥ 50 c/ml de ARN plasmático del VIH-1 (1,7% y 1,0% respectivamente). La diferencia de tratamiento ajustada entre Vocabria más rilpivirina administrada cada 2 meses vs cada mes (0,8; IC 95%: -0,6 a 2,2) cumplió el criterio de no inferioridad (límite superior del IC 95% inferior al 4%).

Tabla 6: Resultados virológicos del tratamiento aleatorizado del estudio ATLAS-2M a semana 48 (análisis *Snapshot*)

	Dosificación cada 2 meses (Q8W)	**Dosificación mensual (Q4W)**
	N=522 (%)	**N=523 (%)**
ARN del VIH-1 ≥50 copias/ml† (%)	9 (1,7)	5 (1,0)
% de diferencia de tratamiento (IC 95%)*	0,8 (-0,6 a 2,2)	
ARN del VIH-1 <50 copias/ml (%)	492 (94,3)	489 (93,5)
% de diferencia de tratamiento (IC 95%)*	0,8 (-2,1 a 3,7)	
Sin datos virológicos en la ventana de la semana 48 (%)	21 (4,0)	29 (5,5)
Causas		
Interrupción del estudio por evento adverso o muerte (%).	9 (1,7)	13 (2,5)
Interrupción del estudio por otras razones (%).	12 (2,3)	16 (3,1)
Sin datos en la ventana, pero continúa en el estudio (%).	0	0

* Ajustado por los factores de estratificación basal.
† Incluye pacientes que interrumpieron el estudio por falta de eficacia, interrumpieron sin estar virológicamente suprimidos.
N = Número de sujetos en cada grupo de tratamiento, IC = intervalo de confianza, TAR actual = tratamiento antirretroviral actual.

Tabla 7: Proporción de sujetos con ARN del VIH-1 en plasma ≥50 copias/ml a semana 48 en función de las características basales clave (resultados *Snapshot*)

Características basales		**Número con ARN del VIH-1 ≥ 50c/ml/ Total Evaluado (%)**	
		Dosificación cada 2 meses (Q8W)	**Dosificación mensual (Q4W)**
Recuento de CD4+ basales (células/mm^3)	<350	1/35 (2,9)	1/27 (3,7)
	350 to <500	1/96 (1,0)	0/89
	≥500	7/391 (1,8)	4/407 (1,0)
Género	Masculino	4/385 (1,0)	5/380 (1,3)
	Femenino	5/137 (3,5)	0/143
Raza	Blanca	5/370 (1,4)	5/393 (1,3)
	No blanca	4/152 (2,6)	0/130
	Negra/ Afroamericana	4/101 (4,0)	0/90
	No negra/ Afroamericana	5/421 (1,2)	5/421 (1,2)
IMC	<30 kg/m2	3/409 (0,7)	3/425 (0,7)
	≥30 kg/m2	6/113 (5,3)	2/98 (2,0)
Edad (años)	<35	4/137 (2,9)	1/145 (0,7)
	35 to <50	3/242 (1,2)	2/239 (0,8)
	≥50	2/143 (1,4)	2/139 (1,4)
Exposición previa a Vocabria/ rilpivirina.	Ninguna	5/327 (1,5)	5/327 (1,5)
	1-24 semanas	3/69 (4,3)	0/68
	>24 semanas	1/126 (0,8)	0/128

IMC= Índice de masa corporal

En el estudio ATLAS-2M, las diferencias de tratamiento para la variable primaria en función de las características basales (recuento de linfocitos CD4+, género, raza, IMC, edad y exposición previa a Vocabria más rilpivirina) no fueron clínicamente significativas. Los resultados de eficacia a semana 96 son consistentes con los resultados de la variable primaria a la semana 48. Vocabria más rilpivirina administrado cada 2 meses fue no inferior a Vocabria más rilpivirina administrado mensualmente. La proporción de sujetos con ARN VIH-1 plasmático ≥50 c/ml a semana 96 de Vocabria más rilpivirina cada 2 meses (n=522) *vs* Vocabria más rilpivirina mensual (n=523) fue del 2,1% y 1,1% respectivamente (diferencia de tratamiento ajustada entre Vocabria más rilpivirina cada 2 meses *vs* mensual [1,0; IC95%: -0,6 a 2,5]). La proporción de sujetos con ARN VIH-1 plasmático <50 c/ml a semana 96 de Vocabria más rilpivirina cada 2 meses *vs* Vocabria más rilpivirina mensual fue del 91% y 90,2% respectivamente (diferencia de tratamiento ajustada entre Vocabria más rilpivirina cada 2 meses *vs* mensual: [0,8; IC95%: -2,8 a 4,3]).

Los resultados de eficacia a semana 152 son consistentes con los resultados de la variable primaria a la semana 48 y 96. Vocabria más rilpivirina cada 2 meses fue no inferior a Vocabria más rilpivirina mensual. En el análisis ITT, la proporción de sujetos con ARN VIH-1 plasmático ≥50 c/ml a semana 152 de Vocabria más rilpivirina cada 2 meses (n=522) *vs* Vocabria más rilpivirina mensual (n=523) fue del 2,7% y 1,0% respectivamente (diferencia de tratamiento ajustada entre Vocabria más rilpivirina cada 2 meses *vs* mensual: [1,7; IC 95%: 0,1 a 3,3]). En el análisis ITT, la proporción de sujetos con ARN VIH-1 plasmático <50 c/ml a semana 152 de Vocabria más rilpivirina cada 2 meses *vs* de Vocabria más rilpivirina mensual fue del 87% y 86% respectivamente (diferencia de tratamiento ajustada entre Vocabria más rilpivirina cada 2 meses *vs* mensual: [1,5; IC95%: -2,6 a 5,6]). *Análisis post-hoc* El análisis multivariante (MVA, por sus siglas en inglés) de los resultados agrupados de los estudios de fase 3 (ATLAS hasta las 96 semanas, FLAIR hasta las 124 semanas y ATLAS-2M hasta las 152 semanas) analizó la influencia de varios factores sobre el riesgo de FVC. El análisis de las características basales (BFA, por sus siglas en inglés) analizó las características basales virales, de los participantes y el régimen de dosificación; y el análisis multivariante incluyó los factores basales e incorporó las concentraciones plasmáticas de fármaco posteriores a las basales

previstas en el FVC mediante un modelo de regresión con un procedimiento de selección de variables. Tras un seguimiento de 4.291 personas-año, la tasa de incidencia de FVC no ajustada fue de 0,54 por cada 100 personas-año; se notificaron 23 FVC (1,4% de los 1.651 participantes en estos estudios).
El BFA mostró que la existencia de mutaciones de resistencia a rilpivirina (razón de tasas de incidencia (por sus siglas en inglés) IRR=21,65; p<0,0001), el subtipo A6/A1 del VIH-1 (IRR=12,87; p<0,0001) y el índice de masa corporal (IRR=1,09 por unidad de incremento, p=0,04; IRR=3,97 IMC ≥30 kg/m^2; p=0,01) se asociaron con FVC. Otras variables, incluida la dosificación Q4W o Q8W, el género femenino, o las mutaciones de resistencia a CAB/INI no mostraron asociación significativa con el FVC. Una combinación de al menos 2 de los siguientes factores basales clave se asoció con un mayor riesgo de FVC: mutaciones de resistencia a rilpivirina, subtipo A6/A1 del VIH-1 o IMC ≥30 kg/m^2 (ver Tabla 8).

Tabla 8: Resultados virológicos en función de la presencia de factores basales clave: mutaciones asociadas a resistencia a rilpivirina, Subtipo A6/A1[1] e IMC ≥30 kg/m^2

Factores basales (número)	Éxito virológico (%)[2]	FVC (%)[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)	911/57 (19,3)[5]
TOTAL (Intervalo de Confianza 95%)	1.231/1.431 (86,0) (84,1% a 87,8%)	23/1.431 (1,6)[6] (1,0% a 2,4%)

[1]Clasificación del subtipo A1 o A6 del VIH-1 basada en el panel de la base de datos de secuencias del VIH de Los Alamos National Library (junio de 2020) [2]Basado en el algoritmo *Snapshot* de la FDA de ARN <50 copias/ml a semana 48 para ATLAS, a semana 124 para FLAIR, a semana 152 para ATLAS-2M. [3]Definido como dos mediciones consecutivas de ARN del VIH >200 copias/ml. [4]Valor predictivo positivo (VPP) <2%; Valor predictivo negativo (VPN): 98,5%; sensibilidad: 34,8%; especificidad: 71,9% [5]VPP: 19,3%; VPN: 99,1%; sensibilidad: 47,8%; especificidad: 96,7% [6]Análisis de datos con todas las covariables *no missing* para los factores basales (del total de 1.651 participantes). En pacientes con al menos dos de estos factores de riesgo, la proporción de sujetos que tuvieron un FVC fue mayor que la observada en pacientes con uno o ningún factor de riesgo, identificándose FVC en 6/24 pacientes [25,0%, IC 95% (9,8% a 46,7%)] tratados con el régimen de dosificación cada 2 meses y en 5/33 pacientes [15,2%, IC 95% (5,1% a 31,9%)] tratados con el régimen de dosificación mensual. *Puente oral con TAR alternativos* En un análisis retrospectivo de datos agrupados de 3 estudios clínicos (FLAIR, ATLAS-2M y LATTE-2/estudio 200056), se incluyeron 29 sujetos que hicieron puente oral con un TAR que no era Vocabria más rilpivirina (puente oral alternativo) durante una mediana de 59 días (percentiles 25 y 75: 53 y 135, respectivamente) durante el tratamiento con inyecciones IM de Vocabria más rilpivirina de acción prolongada. La mediana de edad de los sujetos fue de 32 años, el 14% eran mujeres, el 31% no eran de raza blanca, el 97% recibió un régimen basado en un INI como puente oral alternativo, el 41% recibió un ITINN como parte de su régimen de puente oral alternativo (incluyendo rilpivirina en 11/12 casos), y el 62% recibió un inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido (ITIAN). Tres sujetos se retiraron durante el puente oral o poco después del puente oral por razones no relacionadas con la seguridad .La mayoría de los sujetos (≥96%) mantuvieron la supresión virológica (ARN plasmático del VIH-1 <50 c/ml). Durante el puente oral con TAR alternativo y durante el período posterior al puente oral (hasta 2 inyecciones de Vocabria más rilpivirina tras el puente oral), no se observaron casos de FVC (ARN del VIH-1 en plasma ≥200 c/ml). Población pediátrica La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Vocabria inyectable en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la infección por el VIH-1.**5.2 Propiedades farmacocinéticas** La farmacocinética (PK) de cabotegravir es similar entre sujetos sanos e infectados por el VIH. La variabilidad PK de cabotegravir es moderada. En sujetos sanos que participaron en estudios de Fase I, el %CVb entre sujetos para el AUC, Cmax y Ctau osciló entre 26 y 34% en sujetos sanos y entre el 28 y 56% en los sujetos infectados por el VIH-1. La variabilidad intraindividual (CVw%) es menor que la variabilidad entre sujetos.

Tabla 9: Parámetros farmacocinéticos tras la administración de cabotegravir oral una vez al día

Fase de dosificación	Régimen de dosificación	Media geométrica (Percentil 5; 95)[a]		
		$AUC_{(0\text{-}tau)}$[b] (µg•h/ml)	C_{max} (µg/ml)[3]	C_{tau} (µg/ml)
Inducción oral[c]	30 mg una vez al día	145 (93,5; 224)	8,0 (5,3; 11,9)	4,6 (2,8; 7,5)

[a] Los valores de los parámetros farmacocinéticos (PK) se basaron en estimaciones *post-hoc* individuales de modelos PK poblacionales para pacientes en los estudios FLAIR y ATLAS para el régimen mensual y del estudio ATLAS-2M para el régimen cada 2 meses.
[b] tau es el intervalo de dosificación: 24 horas para la administración oral; 1 mes para las inyecciones IM mensuales o 2 para las inyecciones IM cada 2 meses de la suspensión inyectable de liberación prolongada.
[c] Los valores de los parámetros farmacocinéticos de la inducción oral representan el estado estacionario.

Absorción Cabotegravir se absorbe rápidamente tras la administración oral, con una mediana de T_{max} de 3 horas tras la ingesta de la formulación en comprimido. Con la administración una vez al día, el estado estacionario farmacocinético se alcanza a los 7 días. Cabotegravir se puede administrar con o sin comida. Cuando cabotegravir se administró con comida aumentó el grado de absorción de cabotegravir. La biodisponibilidad de cabotegravir es independe del contenido de la comida: comidas con alto contenido en grasa aumentaron el AUC ($_{0-\infty}$) en un 14% e incrementaron la C_{max} en un 14% comparado con la toma en ayunas. Estos incrementos no son clínicamente significativos. No se ha establecido la biodisponibilidad absoluta de cabotegravir. Distribución Cabotegravir se une en gran medida (>99%) a las proteínas plasmáticas humanas, según los datos in vitro. Tras la administración de comprimidos orales, el volumen de distribución oral aparente medio (Vz/F) en plasma fue de 12,3 l. En humanos, la estimación del Vc/F de cabotegravir en plasma fue de 5,27 l y el Vp/F fue de 2,43 l. Estas estimaciones de volumen, junto con la suposición de una alta biodisponibilidad, sugieren cierta distribución de cabotegravir hacia el espacio extracelular. Cabotegravir está presente en el tracto genital femenino y masculino. La mediana de la ratio de concentración en tejido cervical y vaginal: plasma osciló entre 0,16 y 0,28 y la mediana de la ratio de concentración en tejido rectal:plasma fue ≤0,08 tras una única inyección intramuscular (IM) de 400 mg a las 4, 8 y 12 semanas tras la dosis. Cabotegravir está presente en líquido cefalorraquídeo (LCR). En sujetos infectados por el VIH que recibieron una pauta de Vocabria más rilpivirina inyectables, la ratio entre la concentración de cabotegravir en LCR y la concentración plasmática [mediana (rango)] (n=16) fue de 0,003 (rango: 0,002 a 0,004) una semana tras la inyección de cabotegravir de acción prolongada (Q4W o Q8W) en estado estacionario. De acuerdo con las concentraciones terapéuticas de cabotegravir en el LCR, el ARN del VIH-1 en LCR (n=16) fue de <50 c/ml en un 100% de los sujetos y de <2 c/ml en 15/16 (94%) sujetos. Al mismo tiempo, el ARN del VIH-1 en plasma (n=18) fue de <50 c/ml en el 100% de los sujetos y de <2 c/ml en 12/18 (66,7%) sujetos. *In vitro,* cabotegravir no fue sustrato del polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1, OATP2B1, OATP1B3 o transportador de cationes orgánicos (OCT1). Biotransformación Cabotegravir se metaboliza principalmente por la UGT1A1 con un componente menor de la UGT1A9. Cabotegravir es el compuesto circulante predominante en plasma, representando >90% del radiocarbono total plasmático. Tras su administración oral en humanos, cabotegravir se elimina principalmente a través del metabolismo; la eliminación renal de cabotegravir inalterado es baja (<1% de la dosis). El 47% del total de la dosis oral se excreta como cabotegravir inalterado por las heces. Se desconoce si todo o parte de esto se debe a fármaco no absorbido o a la excreción biliar del conjugado glucurónido, que puede ser degradado aún más para formar el compuesto original en la luz intestinal. Se observó que cabotegravir estaba presente en muestras de bilis duodenal. El metabolito glucurónido también estuvo presente en algunas, pero no en todas las muestras de bilis duodenal. El 27% de la dosis oral total se excreta en la orina, principalmente como el metabolito glucurónido (el 75% de la radioactividad urinaria, el 20% de la dosis total). Cabotegravir no es un inhibidor clínicamente relevante de las siguientes enzimas y transportadores: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15, y UGT2B17, P-gp, BCRP, bomba de exportación de sales biliares (BSEP), OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, transportador de expulsión de toxinas y multifármaco (MATE) 1, MATE 2-K, proteína de resistencia a múltiples fármacos (MRP) 2 o MRP4. Eliminación Cabotegravir tiene una semivida de eliminación de 41 h y un aclaramiento aparente (CL/F) de 0,21 L por hora. Polimorfismos En un metaanálisis de ensayos con sujetos sanos e infectados por el VIH, los sujetos con genotipos de la UGT1A1 que confieren un metabolismo deficiente de cabotegravir, tuvieron un aumento medio de 1,3 a 1,5 veces del AUC, C_{max} y C_{tau} de cabotegravir en el estado estacionario, en comparación con sujetos con genotipos asociados a un metabolismo normal a través de UGT1A1. Estas diferencias no se consideran clínicamente relevantes. No se requiere un ajuste de dosis en sujetos con polimorfismos UGT1A1. Poblaciones especiales de pacientes *Género* Los análisis farmacocinéticos poblacionales no revelaron que el género tuviera un efecto clínicamente relevante sobre la exposición a cabotegravir, por lo que no es necesario el ajuste de dosis en función del género. *Raza* Los análisis farmacocinéticos poblacionales no revelaron que la raza tuviera un efecto clínicamente relevante sobre la exposición a cabotegravir, por lo que no es necesario el ajuste de dosis en función de la raza. *Índice de masa corporal (IMC)* Los análisis farmacocinéticos poblacionales no revelaron que el IMC tuviera un efecto clínicamente relevante sobre la exposición a cabotegravir, por lo que no es necesario el ajuste de dosis en función del IMC. *Pacientes de edad avanzada* Los análisis farmacocinéticos poblacionales de cabotegravir no revelaron que la edad tuviera un efecto clínicamente relevante sobre la exposición a cabotegravir. Los datos farmacocinéticos en sujetos de >65 años de edad son limitados. *Insuficiencia renal* No se observaron diferencias farmacocinéticas clínicamente importantes entre sujetos con insuficiencia renal grave (CLcr<30 ml/min y no en diálisis) y sujetos sanos pareados. No es necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a grave (no en diálisis). No se ha estudiado cabotegravir

en pacientes en diálisis. *Insuficiencia hepática* No se observaron diferencias farmacocinéticas clínicamente importantes entre sujetos con insuficiencia hepática moderada y sujetos sanos pareados. No es necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (Child Pugh clase A o B). No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática grave (Child Pugh clase C) sobre la farmacocinética de cabotegravir. **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad** Carcinogénesis y mutagénesis Cabotegravir no fue mutagénico o clastogénico en ensayos *in vitro* en bacterias y cultivos de células de mamífero, ni en ensayos *in vivo* de micronúcleos en roedores. Cabotegravir no fue carcinogénico en estudios a largo plazo en ratones ni en ratas. Estudios de toxicología para la reproducción No se observó ningún efecto sobre la fertilidad de machos o hembras en ratas tratadas con cabotegravir a dosis orales de hasta 1.000 mg/kg/día (>20 veces la exposición en humanos a la dosis máxima recomendada [MRHD]). En un estudio de desarrollo embriofetal no se produjeron resultados adversos en el desarrollo tras la administración oral de cabotegravir a conejas preñadas hasta una dosis tóxica materna de 2.000 mg/kg/día (0,66 veces la exposición en humanos a la MRHD) o en ratas preñadas a dosis de hasta 1.000 mg/kg/día (>30 veces la exposición en humanos a la MRHD). En ratas, se observaron alteraciones en el crecimiento fetal (disminución del peso corporal) a 1.000 mg/kg/día. Los estudios en ratas preñadas mostraron que cabotegravir atraviesa la placenta y puede detectarse en el tejido fetal. En estudios prenatales y posnatales (PPN) en ratas, cabotegravir indujo de forma reproducible un inicio retardado del parto y un aumento en el número de mortinatos y mortalidad neonatal a 1.000 mg/kg/día (>30 veces la exposición en humanos a la MRHD). Una dosis más baja de 5 mg/kg/día (aproximadamente 10 veces la exposición en humanos a la MRHD) de cabotegravir no se asoció con un parto tardío o mortalidad neonatal. En estudios con conejos y ratas, no hubo ningún efecto sobre la supervivencia cuando los fetos nacieron por cesárea. Dada la relación de exposición, se desconoce la relevancia para los seres humanos. Toxicidad a dosis repetidas Se ha evaluado el efecto del tratamiento diario prolongado con dosis altas de cabotegravir en estudios de toxicidad de dosis repetidas por vía oral en ratas (26 semanas) y en monos (39 semanas). No hubo efectos adversos relacionados con el fármaco en ratas ni en monos que tomaban cabotegravir por vía oral en dosis de hasta 1.000 mg/kg/día o 500 mg/kg/día, respectivamente. En un estudio de toxicidad en monos de 14 y 28 días, se observaron efectos gastrointestinales (GI) (pérdida de peso corporal, emesis, heces sueltas/acuosas y deshidratación de moderada a grave) y fueron el resultado de la administración local del fármaco y no de toxicidad sistémica. En un estudio de 3 meses en ratas, cuando se administró cabotegravir mediante inyección subcutánea (SC) mensual (hasta 100 mg/kg/dosis); inyección IM mensual (hasta 75 mg/kg/dosis) o inyección SC semanal (100 mg/kg/dosis), no se observaron efectos adversos ni nuevas toxicidades en órganos diana (a exposiciones >30 veces la exposición en humanos a la MRHD de dosis IM de 400 mg). **6. DATOS FARMACÉUTICOS 6.1 Lista de excipientes** Núcleo del comprimido Lactosa monohidrato Celulosa microcristalina (E460) Hipromelosa (E464) Carboximetilalmidón sódico Estearato de magnesio Recubrimiento del comprimido Hipromelosa (E464) Dióxido de titanio (E171) Macrogol (E1521) **6.2 Incompatibilidades** No procede. **6.3 Periodo de validez** 3 años **6.4 Precauciones especiales de conservación** Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. **6.5 Naturaleza y contenido del envase** Frascos blancos de HDPE [(por sus siglas en inglés), polietileno de alta densidad] dotados con cierres de seguridad de polipropileno a prueba de niños y un precinto de polietileno termosellado por inducción. Cada frasco contiene 30 comprimidos recubiertos con película. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones** La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** ViiV Healthcare BV Van Asch van Wijckstraat 55H 3811 LP Amersfoort Países Bajos **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** EU/1/20/1481/001 **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN** Fecha de la primera autorización: 17 de diciembre de 2020 **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO** 02/2024 **11. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN** Medicamento sujeto a prescripción médica. Medicamento de Uso Hospitalario. **12. PRESENTACIONES Y PRECIO** VOCABRIA 30 mg comprimidos recubiertos con película: envase de 30 comprimidos (C.N. 730099) P.V.L: 575€ P.V.P: 630,91€ P.V.P IVA: 656,15€. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.