

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ 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.

Excipiente con efecto conocido

400 mg

Cada vial contiene 40 mg de polisorbato 20 (E432) en 2 ml.

600 mg

Cada vial contiene 60 mg de polisorbato 20 (E432) 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 y adolescentes (de al menos 12 años de edad y con un peso de al menos 35 kg), 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 cabotegravir inyectable para evaluar la tolerabilidad a cabotegravir (ver Tabla 1), o bien pueden decidir administrar directamente las inyecciones de cabotegravir (consulte la Tabla 2 para las recomendaciones de dosificación mensual y la Tabla 3 para la dosificación cada dos meses).

Posología

Adultos y adolescentes (de al menos 12 años de edad y con un peso de al menos 35 kg)

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).

Tabla 1: Pauta recomendada de inducción oral

	INDUCCIÓN ORAL
Medicamento	Durante un 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 mensual

Inyección inicial (600 mg correspondientes a una dosis de 3 ml)

En el último día del tratamiento antirretroviral actual (TAR) o de la inducción oral, la dosis inicial recomendada de Vocabria inyectable 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 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 2: Pauta recomendada de dosificación intramuscular mensual

	INYECCIÓN INICIAL	INYECCIONES DE CONTINUACIÓN
Medicamento	Inicie las inyecciones en el último día del TAR actual o de la inducción oral, si se hace	Un mes después de la inyección de inicio 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 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 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

	INYECCIONES INICIALES (separadas un mes)	INYECCIONES DE CONTINUACIÓN (separadas dos meses)
Medicamento	Inicie las inyecciones en el último día del TAR actual o de inducción oral, si se usa). Un mes más tarde administre la segunda de las inyecciones iniciales.	Dos meses después de la última 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 más de 7 días, se puede hacer un puente 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. 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 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 de un puente 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 tiene previsto omitir una visita programada de inyección más de 7 días, se puede hacer un puente 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. 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 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 un puente 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. Despues, 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. Despues, 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 leve (aclaramiento de creatinina (CLCr) de ≥60 a <90 ml/min), moderada (CLCr ≥30 a <60 ml/min) o grave (CLCr de ≥15 a <30 ml/min y que no estén 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 menores de 12 años y adolescentes con un peso inferior a 35 kg. No se dispone de datos.

Forma de administración

Vía intramuscular (IM). Se debe tener cuidado para evitar la inyección accidental en un vaso sanguíneo.

Para consultar las instrucciones de administración, ver “Instrucciones de Uso” en el prospecto. Estas instrucciones se deben seguir cuidadosamente al preparar la suspensión inyectable para evitar fugas.

La inyección de Vocabria siempre se debe administrar conjuntamente con la inyección de rilpivirina. El orden de las inyecciones no es importante.

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, oxcarbazepina, 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 interrumpe 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 períodos 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 $\geq 30 \text{ kg/m}^2$. 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 $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (ver sección 5.1).

Reacciones adversas cutáneas graves (SCARs, por sus siglas en inglés)

Asociadas al tratamiento con cabotegravir, se han notificado muy raramente reacciones adversas cutáneas graves, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), que pueden ser potencialmente mortales.

En el momento de la prescripción, se debe informar sobre los signos y síntomas a los pacientes, y estos deben ser estrechamente monitorizados para detectar reacciones cutáneas. Si aparecen signos y síntomas sugestivos de estas reacciones, se debe suspender inmediatamente cabotegravir y considerar un tratamiento alternativo (según corresponda). Si el paciente ha desarrollado una reacción grave como SSJ o NET con el uso de cabotegravir, el tratamiento con cabotegravir no debe reiniciarse en este paciente en ningún momento.

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, Propiedades de acción prolongada de Vocabria inyectable, 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 interrumpir 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 excluidos 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).

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.

Excipientes

Este medicamento contiene polisorbato 20 (ver sección 2), que puede producir reacciones alérgicas.

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 ($IC_{50}=0,81 \mu M$) y OAT3 ($IC_{50}=0,41 \mu M$). 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 obtenido 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 “ $C\tau$ ”).

Tabla 6: Interacciones con otros medicamentos

Medicamentos por áreas terapéuticas	Interacción Cambio en la media geométrica (%)	Recomendaciones relativas a la administración conjunta
<i>Medicamentos antirretrovirales</i>		
Inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido: Etravirina	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 1% C_{max} ↑ 4% $C\tau$ ↔ 0%	Etravirina no cambió significativamente la concentración plasmática de cabotegravir. No se necesita ajustar la dosis de Vocabria cuando se inicien las inyecciones tras el uso de etravirina.
Inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido: Rilpivirina	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 12% C_{max} ↑ 5% $C\tau$ ↑ 14% Rilpivirina ↔ AUC ↓ 1% C_{max} ↓ 4% $C\tau$ ↓ 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.
<i>Anticonvulsivantes</i>		
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).
<i>Antimicobacterianos</i>		

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% $C\tau$ ↓ 26%	La rifabutina puede disminuir significativamente la concentración plasmática de cabotegravir. Se debe evitar el uso concomitante.
<i>Anticonceptivos orales</i>		
Etinilestradiol (EE) y levonorgestrel (LNG)	EE ↔ AUC ↑ 2% C_{max} ↓ 8% $C\tau$ ↔ 0% LNG ↔ AUC ↑ 12% C_{max} ↑ 5% $C\tau$ ↑ 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 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 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 fueron reacciones en el lugar de inyección, cefalea y pirexia⁵.

Se han notificado casos de reacciones cutáneas adversas graves como SSJ y NET en asociación con el tratamiento con cabotegravir (ver sección 4.4).

Tabla de reacciones adversas

Las RA identificadas para cabotegravir y/o 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 ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$), muy raras ($< 1/10\,000$).

Tabla 7: Resumen de reacciones adversas¹

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*
	Muy raras	Síndrome de Stevens-Johnson*, necrólisis epidérmica tóxica*
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 ⁴ y molestia, nódulo, induración) Pirexia ⁵
	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

¹La 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.

²Dolor abdominal incluye el siguiente término preferente agrupado en MedDRA: dolor abdominal, dolor abdominal alto.

³Erupción incluye los siguientes términos preferentes agrupados en MedDRA: erupción, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción morbiliforme, erupción papular, erupción prurítica.

⁴En raras ocasiones puede provocar alteración temporal de la marcha al caminar.

⁵La 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 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 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.

Población pediátrica

En base a los datos del análisis de la semana 16 (cohorte 1C, n=30) y del análisis de la semana 24 (cohorte 2, n=144) del estudio MOCHA (IMPAACT 2017), no se identificaron nuevos problemas de seguridad en adolescentes (de al menos 12 años de edad y con un peso de 35 kg o superior), en comparación con el perfil de seguridad establecido en adultos.

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 nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

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, inhibidores 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 0,22 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 grupo de dosificación cada 8 semanas (Q8W) y 2 sujetos (0,4%) en el grupo de dosificación cada 4 semanas (Q4W). Ocho sujetos cumplieron los criterios de FVC a semana 24 o antes.

Basalmente, en el grupo 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 grupo 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 grupo 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 grupo 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 grupo Q4W osciló entre 1,8-4,6 para cabotegravir, 1,0-1,4 para dolutegravir y 1,1-1,5 para bictegravir.

Eficacia clínica y seguridad

Adultos

La eficacia de cabotegravir 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 cabotegravir más rilpivirina o permanecer con el TAR actual. Los sujetos aleatorizados a recibir el régimen de cabotegravir más rilpivirina, iniciaron el tratamiento de inducción oral con un comprimido de 30 mg de cabotegravir más un comprimido de 25 mg de rilpivirina, diariamente durante al menos 4 semanas (mes 1), seguido del tratamiento mensual con cabotegravir 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 cabotegravir más rilpivirina o permanecieron en TAR actual. Los sujetos aleatorizados a recibir el régimen de cabotegravir más rilpivirina, iniciaron el tratamiento de inducción oral con un comprimido de 30 mg de cabotegravir más un comprimido de 25 mg de rilpivirina, diariamente durante al menos 4 semanas (mes 1), seguido del tratamiento mensual con cabotegravir 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 grupo de cabotegravir 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, cabotegravir 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 cabotegravir 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 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	
	Cabotegravir +RPV N=283	TAR actual N=283	Cabotegravir +RPV N=308	TAR actual N=308	Cabotegravir + 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)
<u>Causas</u>						
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		Datos agrupados de FLAIR y ATLAS	
		Cabotegravir+RPV N=591 n/N (%)	TAR actual N=591 n/N (%)
CD4+ basales (células/ mm ³)	<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	2/109 (1,8)	3/133 (2,3)
	Africana/Americana		
IMC	Asiática/Otra	0/52	0/48
	<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)
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 cabotegravir más rilpivirina (n=283) y TAR actual (n=283) fue del 3,2% y 3,2% respectivamente (diferencia de tratamiento ajustada entre cabotegravir 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 cabotegravir más rilpivirina y TAR actual fue del 87% y 89% respectivamente (diferencia de tratamiento ajustada entre cabotegravir 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 cabotegravir 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 de cabotegravir 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 cabotegravir más rilpivirina inyectables administrado bien mensualmente o cada dos meses. Los sujetos que no habían recibido previamente cabotegravir 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 cabotegravir (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 cabotegravir (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 cabotegravir 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 mm³; 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 cabotegravir más rilpivirina cada 2 meses fue no inferior a cabotegravir 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 cabotegravir 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/m ²	3/409 (0,7)	3/425 (0,7)
	≥30 kg/m ²	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 cabotegravir 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. Cabotegravir más rilpivirina administrado cada 2 meses fue no inferior a cabotegravir más rilpivirina administrado mensualmente. La proporción de sujetos con ARN VIH-1 plasmático ≥50 c/ml a semana 96 de cabotegravir más rilpivirina cada 2 meses (n=522) vs cabotegravir más rilpivirina mensual (n=523) fue del 2,1% y 1,1% respectivamente (diferencia de tratamiento ajustada entre cabotegravir 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 cabotegravir más rilpivirina cada 2 meses vs cabotegravir más rilpivirina mensual fue del 91% y 90,2% respectivamente (diferencia de tratamiento ajustada entre cabotegravir 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. Cabotegravir más rilpivirina cada 2 meses fue no inferior a cabotegravir más rilpivirina mensual. En el análisis ITT, la proporción de sujetos con ARN VIH-1 plasmático ≥50 c/ml

a semana 152 de cabotegravir más rilpivirina cada 2 meses (n=522) vs cabotegravir más rilpivirina mensual (n=523) fue del 2,7% y 1,0% respectivamente (diferencia de tratamiento ajustada entre cabotegravir 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 cabotegravir más rilpivirina cada 2 meses vs de cabotegravir más rilpivirina mensual fue del 87% y 86% respectivamente (diferencia de tratamiento ajustada entre cabotegravir 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/m²; 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/m² (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/m²

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%)

¹Clasificación 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)

²Basado 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.

³Definido como dos mediciones consecutivas de ARN del VIH ≥200 copias/ml

⁴Valor predictivo positivo (VPP): <2%; Valor predictivo negativo (VPN): 98,5%; sensibilidad: 34,8%; especificidad: 71,9%

⁵VPP: 19,3%; VPN: 99,1%; sensibilidad: 47,8%; especificidad: 96,7%

⁶Ánalisis 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

cabotegravir 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 cabotegravir 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 ($\geq 96\%$) 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 cabotegravir más rilpivirina tras el puente oral), no se observaron casos de FVC (ARN del VIH-1 en plasma ≥ 200 c/ml).

Población pediátrica

La seguridad, tolerabilidad y farmacocinética (PK) de cabotegravir inyectable en combinación con rilpivirina inyectable, ambas de acción prolongada, en adolescentes, se ha evaluado en un estudio en marcha de Fase I/II, multicéntrico, abierto y no comparativo, MOCHA (IMPAACT 2017).

En la cohorte 2 de este estudio, 144 adolescentes con supresión virológica suspendieron su régimen de TAR previo al estudio y recibieron un comprimido de 30 mg de cabotegravir y un comprimido de 25 mg de rilpivirina una vez al día durante al menos 4 semanas, seguido de inyecciones de cabotegravir IM cada 2 meses (mes 1 y 2: 600 mg, y luego 600 mg cada 2 meses) e inyecciones IM de rilpivirina (mes 1 y 2: 900 mg, y luego 900 mg cada 2 meses).

Al inicio del estudio, la mediana de edad de los participantes fue de 15,0 años, la mediana de peso fue de 48,5 kg (rango: 35,2; 100,9), la mediana del IMC fue de 19,5 kg/m² (rango: 16,0; 34,3), el 51,4 % eran mujeres, el 98,6 % no eran de raza blanca y 4 participantes tenían un recuento de células CD4+ inferior a 350 cél/mm³.

La actividad antiviral se evaluó como objetivo secundario, con 139 de los 144 participantes (96,5 %) (algoritmo *Snapshot*) que mantienen la supresión virológica (ARN del VIH-1 en plasma < 50 c/ml) en la semana 24.

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con cabotegravir comprimidos recubiertos con película y con cabotegravir suspensión inyectable de liberación prolongada en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la infección por el VIH-1. Ver sección 4.2 para información en uso pediátrico.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Adultos

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 las inyecciones intramusculares inicial, mensual y de continuación cada 2 meses, en participantes adultos

Fase de dosificación	Régimen de dosificación	Media geométrica (Percentil 5; 95) ^a		
		AUC _{(0-tau)^b} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	C _{tau} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
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 IM dosis inicial	1 591 (714; 3 245)	8,0 (5,3; 11,9)	1,5 (0,65; 2,9)
Inyección mensual ^e	400 mg IM al mes de la inicial	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 IM cada 2 meses	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-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 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (0,438; 5,69) y el C_{tau} de CAB fue 1,43 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (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. Despues 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 glucurónico, 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 glucurónico 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 glucurónico (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 mostraron 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 mostraron 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 mostraron 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 mostraron 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 (aclaramiento de creatinina de ≥ 15 a <30 ml/min y que no estén en diálisis) y sujetos sanos pareados. No es necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (que no estén 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.

Población pediátrica

Las simulaciones farmacocinéticas de la población incluida no mostraron diferencias clínicamente relevantes en la exposición entre los participantes adolescentes (de al menos 12 años de edad y con un peso de 35 kg o superior) y los participantes adultos infectados y no infectados por el VIH-1, del programa de desarrollo de cabotegravir. Por lo tanto, no se requiere un ajuste de dosis para los adolescentes con un peso ≥ 35 kg.

Tabla 14: Parámetros farmacocinéticos tras la administración de cabotegravir oral una vez al día, y de las inyecciónes intramusculares inicial, mensual y de continuación cada 2 meses en participantes adolescentes de entre 12 y menos de 18 años (≥ 35 kg)

Fase de dosificación	Régimen de dosificación	Media geométrica (Percentil 5; 95) ^a		
		AUC _{(0-tau)^b} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	C _{tau} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
Inducción oral ^c	30 mg una vez al día	203 (136; 320)	11 (7,4; 16,6)	6,4 (4,2; 10,5)
Inyección inicial ^d	600 mg IM dosis inicial	2 085 (1 056; 4 259)	11 (7,4; 16,6)	1,9 (0,80; 3,7)
Inyección mensual ^e	400 mg IM al mes de la inicial	3 416 (2 303; 5 109)	5,7 (3,8; 8,9)	4,2 (2,7; 6,5)
Inyección cada 2 meses ^e	600 mg IM cada 2 meses	5 184 (3 511; 7 677)	5,1 (3,1; 8,2)	2,5 (1,3; 4,2)

^a Los valores de los parámetros farmacocinéticos (PK) se basaron en estimaciones individuales, realizadas post-hoc, a partir de modelos PK poblacionales, en una población de adolescentes infectados por VIH-1 (n=147) con un peso de 35,2-98,5 kg y en una población de adolescentes no infectados por VIH (n=62) con un peso de 39,9-167 kg.

^b tau es el intervalo de dosificación: 24 horas para la administración oral; 1 mes para la inyección inicial y la inyección IM mensual, y 2 meses 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-tau) y C_{tau} reflejan la inyección inicial.

^e Los valores de los parámetros farmacocinéticos representan el estado estacionario.

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 embrionariofetal 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

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

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 Wijkstraat 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
Fecha de la última renovación:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://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

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.

4. 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 y adolescentes (de al menos 12 años de edad y con un peso de al menos 35 kg), 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 y adolescentes 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, los profesionales sanitarios deben seleccionar cuidadosamente a los pacientes que se ajusten al calendario de inyecciones mensuales o cada dos meses requeridos 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).

El profesional sanitario y el paciente pueden optar por utilizar los comprimidos de cabotegravir como inducción oral antes de comenzar con cabotegravir inyectable para evaluar la tolerabilidad a cabotegravir (ver Tabla 1), o bien pueden decidir administrar directamente las inyecciones de cabotegravir (consulte la ficha técnica de cabotegravir inyectable).

Posología

Adultos y adolescentes (de al menos 12 años de edad y con un peso de al menos 35 kg)

Inducción oral

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 dosificación

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).

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina (CLCr) de ≥ 60 a < 90 ml/min), moderada (CLCr ≥ 30 a < 60 ml/min) o grave (CLCr de ≥ 15 a < 30 ml/min y que no estén 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 menores de 12 años y en adolescentes con un peso inferior a 35 kg. 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/m². 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/m² (ver sección 5.1).

Reacciones adversas cutáneas graves (SCARs, por sus siglas en inglés)

Asociadas al tratamiento con cabotegravir, se han notificado muy raramente reacciones adversas cutáneas graves, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), que pueden ser potencialmente mortales.

En el momento de la prescripción, se debe informar sobre los signos y síntomas a los pacientes, y estos deben ser estrechamente monitorizados para detectar reacciones cutáneas. Si aparecen signos y síntomas sugestivos de estas reacciones, se debe suspender inmediatamente cabotegravir y considerar un tratamiento alternativo (según corresponda). Si el paciente ha desarrollado una reacción grave

como SSJ o NET con el uso de cabotegravir, el tratamiento con cabotegravir no debe reiniciarse en este paciente en ningún momento.

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 interrumpir el tratamiento con Vocabria si se sospecha de hepatotoxicidad.

Co-infección de VHB/VHC

Los pacientes co-infectados con hepatitis B fueron excluidos 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 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.

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

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 BCRP.

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 ($IC_{50}=0,81 \mu M$) y OAT3 ($IC_{50}=0,41 \mu M$). 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 “C_T”).

Tabla 2: Interacciones con otros medicamentos

Medicamentos por áreas terapéuticas	Interacción Cambio en la media geométrica (%)	Recomendaciones relativas a la administración conjunta
<i>Medicamentos antirretrovirales</i>		
Inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido: Etravirina	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 1% C_{max} ↑ 4% $C\tau$ ↔ 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% $C\tau$ ↑ 14%	Rilpivirina no cambió significativamente la concentración plasmática de cabotegravir. No se necesita ajustar la dosis de Vocabria comprimidos cuando se administre conjuntamente con rilpivirina.
<i>Anticonvulsivantes</i>		
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).
<i>Antiácidos</i>		
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).
<i>Antimicobacterianos</i>		
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% $C\tau$ ↓ 26%	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.

<i>Anticonceptivos orales</i>		
Etinilestradiol (EE) y levonorgestrel (LNG)	EE ↔ AUC ↑ 2% $C_{max} \downarrow 8\%$ $C\tau \leftrightarrow 0\%$ LNG ↔ AUC ↑ 12% $C_{max} \uparrow 5\%$ $C\tau \uparrow 7\%$	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 fueron cefalea y pirexia⁴.

Se han notificado casos de reacciones cutáneas adversas graves como SSJ y NET en asociación con el tratamiento con cabotegravir (ver sección 4.4).

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 ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$), muy raras ($< 1/10\,000$).

Tabla 3: Resumen de reacciones adversas¹

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*
	Muy raras	Síndrome de Stevens-Johnson*, necrólisis epidérmica tóxica*
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

¹La 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.

²Dolor abdominal incluye el siguiente término preferente agrupado en MedDRA: dolor abdominal, dolor abdominal alto.

³Erupción incluye los siguientes términos preferentes agrupados en MedDRA: erupción, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción morbiliforme, erupción papular, erupción prurítica.

⁴La pirexia incluye los siguientes términos preferentes agrupados en MedDRA: sensación de mucho calor, temperatura corporal elevada.

*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 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.

Población pediátrica

En base a los datos del análisis de la semana 16 (cohorte 1C, n=30) y del análisis de la semana 24 (cohorte 2, n=144) del estudio MOCHA (IMPAACT 2017), no se identificaron nuevos problemas de seguridad en adolescentes (de al menos 12 años de edad y con un peso de 35 kg o superior), en comparación con el perfil de seguridad establecido en adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

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, inhibidores 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 0,22 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 grupo de dosificación cada 8 semanas (Q8W) y 2 sujetos (0,4%) en el grupo de dosificación cada 4 semanas (Q4W). Ocho sujetos cumplieron los criterios de FVC a semana 24 o antes.

Basalmente, en el grupo 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 grupo 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 grupo 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 grupo 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 grupo Q4W osciló entre 1,8-4,6 para cabotegravir, 1,0-1,4 para dolutegravir y 1,1-1,5 para bictegravir.

Eficacia clínica y seguridad

Adultos

La eficacia de cabotegravir 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 cabotegravir más rilpivirina o permanecer con el TAR actual. Los sujetos aleatorizados a recibir el régimen de cabotegravir más rilpivirina, iniciaron el tratamiento de inducción oral con un comprimido de 30 mg de cabotegravir más un comprimido de 25 mg de rilpivirina, diariamente durante al menos 4 semanas (mes 1), seguido del tratamiento mensual con cabotegravir 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 cabotegravir más rilpivirina o permanecieron en TAR actual. Los sujetos aleatorizados a recibir el régimen de cabotegravir más rilpivirina, iniciaron el tratamiento de inducción oral con un comprimido de 30 mg de cabotegravir más un comprimido de 25 mg de rilpivirina, diariamente durante al menos 4 semanas(mes 1), seguido del tratamiento mensual con cabotegravir 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 grupo de cabotegravir 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, cabotegravir 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 cabotegravir 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	
	Cabotegravir +RPV N=283	TAR actual N=283	Cabotegravir +RPV N=308	TAR actual N=308	Cabotegravir + 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)
<u>Causas</u>						
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	Datos agrupados de FLAIR y ATLAS		
	Cabotegravir+RPV N=591 n/N (%)	TAR actual N=591 n/N (%)	
CD4+ basales (células/ mm ³)	<350 ≥350 to <500 ≥500	0/42 5/120 (4,2) 6/429 (1,4)	2/54 (3,7) 0/117 8 / 420 (1,9)
Género	Masculino Femenino	6/429 (1,4) 5/162 (3,1)	9/423 (2,1) 1/168 (0,6)
Raza	Blanca Negra	9/430 (2,1) 2/109 (1,8)	7/408 (1,7) 3/133 (2,3)

	Africana/Americana		
	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)
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 cabotegravir más rilpivirina (n=283) y TAR actual (n=283) fue del 3,2% y 3,2% respectivamente (diferencia de tratamiento ajustada entre cabotegravir 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 cabotegravir más rilpivirina y TAR actual fue del 87% y 89% respectivamente (diferencia de tratamiento ajustada entre cabotegravir 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 cabotegravir 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 cabotegravir 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 cabotegravir más rilpivirina inyectables administrado bien mensualmente o cada dos meses. Los sujetos que no habían recibido previamente cabotegravir 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 cabotegravir (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 cabotegravir (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 cabotegravir 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 mm³; 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 cabotegravir más rilpivirina cada 2 meses fue no inferior a cabotegravir 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 cabotegravir 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 ≥ 50 c/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/m ²	3/409 (0,7)	3/425 (0,7)
	≥ 30 kg/m ²	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 cabotegravir 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. Cabotegravir más rilpivirina administrado cada 2 meses fue no inferior a cabotegravir más rilpivirina administrado mensualmente. La proporción de sujetos con ARN VIH-1 plasmático ≥ 50 c/ml a semana 96 de cabotegravir más rilpivirina cada 2 meses (n=522) vs cabotegravir más rilpivirina mensual (n=523) fue del 2,1% y 1,1% respectivamente (diferencia de tratamiento ajustada entre cabotegravir 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 cabotegravir más rilpivirina cada 2 meses vs cabotegravir más rilpivirina mensual fue del 91% y 90,2% respectivamente (diferencia de tratamiento ajustada entre cabotegravir 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. Cabotegravir más rilpivirina cada 2 meses fue no inferior a cabotegravir más rilpivirina mensual. En el análisis ITT, la proporción de sujetos con ARN VIH-1 plasmático ≥ 50 c/ml a semana 152 de cabotegravir más rilpivirina cada 2 meses (n=522) vs cabotegravir más rilpivirina mensual (n=523) fue del 2,7% y 1,0% respectivamente (diferencia de tratamiento ajustada entre cabotegravir 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 cabotegravir más rilpivirina cada 2 meses vs de cabotegravir más rilpivirina mensual fue del 87% y 86% respectivamente (diferencia de tratamiento ajustada entre cabotegravir 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 \geq 30 kg/m²; 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 \geq 30 kg/m² (ver Tabla 8).

Tabla 8: Resultados virológicos en función de la presencia de factores basales clave: mutaciones asociadas a resistencia a rilpivirina, Subtipo A6/A1¹ e IMC \geq 30 kg/m²

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
\geq 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%)

¹Clasificación 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)

²Basado 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.

³Definido como dos mediciones consecutivas de ARN del VIH \geq 200 copias/ml

⁴Valor predictivo positivo (VPP): <2%; Valor predictivo negativo (VPN): 98,5%; sensibilidad: 34,8%; especificidad: 71,9%

⁵VPP: 19,3%; VPN: 99,1%; sensibilidad: 47,8%; especificidad: 96,7%

⁶Ánalisis 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 cabotegravir 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 cabotegravir 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 ($\geq 96\%$) 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 cabotegravir más rilpivirina tras el puente oral), no se observaron casos de FVC (ARN del VIH-1 en plasma ≥ 200 c/ml).

Población pediátrica

La seguridad, tolerabilidad y farmacocinética (PK) de cabotegravir inyectable en combinación con rilpivirina inyectable, ambos de acción prolongada, en adolescentes, se ha evaluado en un estudio en marcha de Fase I/II, multicéntrico, abierto y no comparativo, MOCHA (IMPAACT 2017).

En la cohorte 2 de este estudio, 144 adolescentes con supresión virológica suspendieron su régimen de TAR previo al estudio y recibieron un comprimido de 30 mg de cabotegravir y un comprimido de 25 mg de rilpivirina una vez al día durante al menos 4 semanas, seguido de inyecciones IM de cabotegravir cada 2 meses (mes 1 y 2: 600 mg, y luego 600 mg cada 2 meses) e inyecciones IM de rilpivirina (mes 1 y 2: 900 mg, y luego 900 mg cada 2 meses).

Al inicio del estudio, la mediana de edad de los participantes fue de 15,0 años, la mediana de peso fue de 48,5 kg (rango: 35,2; 100,9), la mediana del IMC fue de 19,5 kg/m² (rango: 16,0; 34,3), el 51,4 % eran mujeres, el 98,6 % no eran de raza blanca, y 4 participantes tenían un recuento de células CD4+ inferior a 350 cél/mm³.

La actividad antiviral se evaluó como objetivo secundario, con 139 de los 144 participantes (96,5 %) (algoritmo *Snapshot*), que mantienen la supresión virológica (ARN del VIH-1 en plasma < 50 c/ml) en la semana 24.

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con cabotegravir comprimidos recubiertos con película y con cabotegravir suspensión inyectable de liberación prolongada en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la infección por el VIH-1. Ver sección 4.2 para información en uso pediátrico.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Adultos

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, C_{max} y C_{tau} 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 en participantes adultos

Fase de dosificación	Régimen de dosificación	Media geométrica (Percentil 5; 95) ^a		
		AUC _{(0-tau)^b} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	C _{tau} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
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 agrupadas en los estudios FLAIR y ATLAS del modelo farmacocinético poblacional de cabotegravir (n = 581).

^b tau es el intervalo de dosificación: 24 horas para la administración oral.

^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 independiente del contenido de la comida: comidas con alto contenido en grasa aumentaron el AUC_(0-∞) 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 glucurónico, 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 glucurónico 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 glucurónico (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 mostraron 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 mostraron 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 mostraron 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 mostraron 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 (aclaramiento de la creatinina de ≥ 15 a < 30 ml/min y que no estén en diálisis) y sujetos sanos pareados. No es necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (que no estén 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.

Población pediátrica

Las simulaciones farmacocinéticas de la población incluida no mostraron diferencias clínicamente relevantes en la exposición entre participantes adolescentes (de al menos 12 años de edad y con un peso de 35 kg o superior) y los participantes adultos, infectados y no infectados por el VIH-1, del programa de desarrollo de cabotegravir. Por lo tanto, no se requiere un ajuste de dosis para los adolescentes con un peso ≥ 35 kg.

Tabla 10: Parámetros farmacocinéticos tras la administración de cabotegravir oral una vez al día en participantes adolescentes de entre 12 y menos de 18 años (≥ 35 kg)

Fase de dosificación	Régimen de dosificación	Media geométrica (Percentil 5; 95) ^a		
		AUC _{(0-tau)^b} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	C _{tau} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
Inducción oral ^c	30 mg una vez al día	203 (136; 320)	11 (7,4; 16,6)	6,4 (4,2; 10,5)

^a Los valores de los parámetros farmacocinéticos (PK) se basaron en estimaciones individuales, realizadas post-hoc, a partir de modelos PK poblacionales, en una población de adolescentes infectados por VIH-1 (n=147) con un peso de 35,2-98,5 kg y en una población de adolescentes no infectados por VIH (n=62) con un peso de 39,9-167 kg.

^b tau es el intervalo de dosificación: 24 horas para la administración oral.

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

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
Esterato de magnesio

Recubrimiento del comprimido

Hipromelosa (E464)
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol (E1521)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

5 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

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 Wijkstraat 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

Fecha de la última renovación:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Suspensión inyectable de liberación prolongada

GlaxoSmithKline Manufacturing SpA
Strada Provinciale Assolana, 90
San Polo di Torrile
Parma, 43056
Italia

Comprimidos recubiertos con película

Glaxo Wellcome, S.A.
Avda. Extremadura, 3
09400 Aranda De Duero (Burgos)
España

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y la dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- Informes periódicos de seguridad (IPSSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).
- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

- Obligación de llevar a cabo medidas posautorización**

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
El TAC llevará a cabo un estudio prospectivo de cohorte (estudio COMBINE-2) para recopilar datos de pacientes con el fin de evaluar la efectividad clínica, adherencia, durabilidad y las interrupciones tras iniciar el régimen de acción prolongada con cabotegravir y rilpivirina. El estudio también monitorizará las resistencias y la respuesta a regímenes antirretrovirales posteriores entre los pacientes que cambiaron del régimen de acción prolongada con cabotegravir y rilpivirina a otro régimen. El TAC presentará anualmente los resultados intermedios del estudio y en septiembre de 2026 los resultados finales del estudio.	Septiembre 2026
El TAC llevará a cabo un Estudio de Utilización de Medicamentos (EUM) en vida real durante cinco años. Este estudio observacional de cohorte tendrá como objetivo comprender mejor la población de pacientes que reciben regímenes que contienen la inyección de acción prolongada de cabotegravir y/o la inyección de acción prolongada de rilpivirina en la práctica clínica habitual. El estudio evaluará los patrones de uso, la adherencia y la efectividad clínica poscomercialización de estos regímenes y monitorizará las resistencias de los fracasos virológicos de los que se disponga de datos de test de resistencias. El TAC presentará anualmente los resultados intermedios del estudio y en septiembre de 2027 los resultados finales del EUM.	Septiembre 2027

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**ESTUCHE - INYECCIÓN DE 400 MG****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Vocabria 400 mg suspensión inyectable de liberación prolongada
cabotegravir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 400 mg de cabotegravir.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene: manitol, polisorbato 20, macrogol y agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Suspensión inyectable de liberación prolongada

Contenido: 1 vial

1 adaptador de vial

1 jeringa

1 aguja para inyección

2 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Abrir aquí

Para uso por vía intramuscular

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No congelar

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1481/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO INTERMEDIO**TARJETA DE INFORMACIÓN - INYECCIÓN DE 400 MG****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Vocabria 400 mg suspensión inyectable de liberación prolongada
cabotegravir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**3. LISTA DE EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

2 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer las instrucciones de uso antes de preparar Vocabria
Para uso por vía intramuscular.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO****8. FECHA DE CADUCIDAD****9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN****10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN****12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

13. NÚMERO DE LOTE

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL - INYECCIÓN DE 400 MG

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vocabria 400 mg suspensión inyectable de liberación prolongada
cabotegravir
IM

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

2 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**ESTUCHE - INYECCIÓN DE 600 MG****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Vocabria 600 mg suspensión inyectable de liberación prolongada
cabotegravir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 600 mg de cabotegravir.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene: manitol, polisorbato 20, macrogol y agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Suspensión inyectable de liberación prolongada

Contenido: 1 vial

1 adaptador de vial

1 jeringa

1 aguja para inyección

3 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Abrir aquí

Para uso por vía intramuscular

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No congelar

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1481/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO INTERMEDIO**TARJETA DE INFORMACIÓN - INYECCIÓN DE 600 MG****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Vocabria 600 mg suspensión inyectable de liberación prolongada
cabotegravir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**3. LISTA DE EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

3 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer las instrucciones de uso antes de preparar Vocabria
Para uso por vía intramuscular.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO****8. FECHA DE CADUCIDAD****9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN****10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN****12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

13. NÚMERO DE LOTE

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL - INYECCIÓN DE 600 MG

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vocabria 600 mg suspensión inyectable de liberación prolongada
cabotegravir
IM

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

3 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ESTUCHE - COMPRIMIDOS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vocabria 30 mg comprimidos recubiertos con película
cabotegravir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 30 mg de cabotegravir (sódico).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa monohidrato (ver prospecto)

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijkstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1481/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

vocabria

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D con identificador único incluido.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO INTERMEDIO

ETIQUETA DEL FRASCO - COMPRIMIDOS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vocabria 30 mg comprimidos recubiertos con película cabotegravir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 30 mg de cabotegravir (sódico).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ViiV Healthcare BV

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1481/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Vocabria 400 mg suspensión inyectable de liberación prolongada cabotegravir

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Vocabria y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que le administren Vocabria
3. Cómo se administra Vocabria inyectable
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Vocabria
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Vocabria y para qué se utiliza

Vocabria inyectable contiene cabotegravir como principio activo. Cabotegravir pertenece a un grupo de medicamentos antirretrovirales llamados *inhibidores de la integrasa (INI)*.

Vocabria inyectable se usa para tratar la infección por el VIH (Virus de la Inmunodeficiencia Humana) en adultos y adolescentes (de al menos 12 años de edad y con un peso de al menos 35 kg), que también reciben otro medicamento antirretroviral inyectable llamado rilpivirina y cuya infección por el VIH-1 está bajo control.

Las inyecciones de Vocabria no curan la infección por el VIH; mantienen la cantidad de virus en su organismo en un nivel bajo. Esto ayuda a mantener el número de células CD4+ en la sangre. Las células CD4+ son un tipo de glóbulos blancos que son importantes para ayudar a su cuerpo a combatir las infecciones.

La inyección de Vocabria siempre se administra en combinación con otra inyección de otro medicamento antirretroviral llamado *rilpivirina inyectable*. Consulte el prospecto de rilpivirina para más información sobre ese medicamento.

2. Qué necesita saber antes de que le administren Vocabria

No reciba Vocabria inyectable

- si alguna vez ha desarrollado una erupción cutánea grave, descamación de la piel, ampollas y/o llagas en la boca.
- si es **alérgico (hipersensible)** a cabotegravir o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si está tomando alguno de estos medicamentos ya que podrían afectar al modo en que Vocabria funciona:
 - carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, fenobarbital (medicamentos para tratar la epilepsia y prevenir las convulsiones)

- **rifampicina o rifapentina** (medicamentos para tratar algunas infecciones bacterianas, como la tuberculosis).

➔ Si piensa que esto le afecta, **informe a su médico**.

Advertencias y precauciones

Reacción cutánea grave

Se han notificado muy raramente reacciones cutáneas graves, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, en asociación con Vocabria. Si nota alguno de los síntomas relacionados con estas reacciones cutáneas graves, no reciba la próxima inyección de Vocabria y busque atención médica inmediatamente.

➔ **Lea la información** de la sección 4 de este prospecto (“Posibles efectos adversos”).

Reacción alérgica

Vocabria contiene cabotegravir, que es un inhibidor de la integrasa. Los inhibidores de la integrasa, incluido cabotegravir, pueden causar una reacción alérgica grave conocida como *reacción de hipersensibilidad*. Necesita conocer cuáles son los signos y síntomas importantes a los que debe prestar atención mientras está recibiendo Vocabria.

➔ **Lea la información** en la sección 4 de este prospecto.

Problemas hepáticos que incluyen hepatitis B y/o C

Informe a su médico si tiene o ha tenido problemas hepáticos, incluyendo hepatitis B y/o C. Su médico evaluará la gravedad de su enfermedad del hígado antes de decidir si puede tomar Vocabria.

Esté atento a los síntomas importantes

Algunas personas que toman medicamentos para la infección por el VIH desarrollan otros trastornos, que pueden ser graves.

Necesita conocer los signos y síntomas importantes a los que debe prestar atención mientras está siendo tratado con Vocabria. Estos incluyen:

- síntomas de infección
- síntomas de daño hepático

➔ **Lea la información** en la sección 4 de este prospecto (“Posibles efectos adversos”).

Si usted tiene síntomas de infección o daño hepático:

➔ **Informe a su médico inmediatamente.** No tome otros medicamentos para la infección si no se lo aconseja su médico.

Las visitas regulares son importantes

Es importante que **asista a sus citas programadas** para recibir la inyección de Vocabria, para controlar su infección por VIH y evitar que su enfermedad empeore. Informe a su médico si está pensando en interrumpir el tratamiento. Si se retrasa en recibir su inyección de Vocabria, o si deja de recibir Vocabria, necesitará tomar otros medicamentos para tratar la infección por el VIH y para reducir el riesgo de desarrollar resistencia viral.

Vocabria inyectable es un medicamento de acción prolongada. Si interrumpe el tratamiento, niveles bajos de cabotegravir (el principio activo de Vocabria) pueden permanecer en su organismo hasta 12 meses o más tras la última inyección. Estos niveles bajos de cabotegravir no le protegerán frente al virus y el virus se puede volver resistente. Debe comenzar un tratamiento diferente frente al VIH en el plazo de un mes tras la última inyección de Vocabria, si está recibiendo inyecciones mensuales, y dentro de los dos meses posteriores a la última inyección de Vocabria, si recibe las inyecciones cada dos meses.

Niños y adolescentes

Este medicamento no se debe usar en niños menores de 12 años o adolescentes con un peso inferior a 35 kg, ya que no se ha estudiado en estos pacientes.

Otros medicamentos y Vocabria inyectable

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento incluyendo otros medicamentos adquiridos sin receta.

Vocabria no se debe administrar con otros medicamentos (ver ‘No reciba Vocabria inyectable’ anteriormente en la sección 2).

Algunos medicamentos pueden afectar al funcionamiento de Vocabria o aumentar la probabilidad de que sufra **efectos adversos**. Vocabria también puede afectar al modo en que otros medicamentos funcionan.

Informe a su médico si usted está tomando:

- **rifabutina** (para tratar algunas infecciones bacterianas, como la tuberculosis).
- ➔ **Informe a su médico o farmacéutico** si está tomando este medicamento. Su médico puede decidir que necesita controles adicionales.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada:

➔ **Consulte a su médico** antes de recibir Vocabria inyectable.

Embarazo

- **Vocabria no está recomendado durante el embarazo.** Si es necesario, su médico considerará el beneficio para usted y el riesgo para su bebé de recibir inyecciones de Vocabria mientras está embarazada. Si está planeando quedarse embarazada, **hable previamente con su médico**.
- Si se ha quedado embarazada, no deje de asistir a sus citas para recibir la inyección de Vocabria sin consultar a su médico.

Lactancia

No se recomienda que las mujeres que conviven con el VIH den el pecho porque la infección por VIH puede transmitirse al bebé a través de la leche materna.

Se desconoce si los componentes de Vocabria inyectable pueden pasar a la leche materna. Sin embargo, es posible que cabotegravir pudiera pasar a la leche materna durante los 12 meses siguientes a la última inyección de Vocabria.

Si está dando el pecho o piensa en dar el pecho, **debe consultar con su médico lo antes posible**.

Conducción y uso de máquinas

Vocabria puede hacer que se sienta mareado y tener otros efectos adversos que le hagan estar menos atento.

➔ **No conduzca ni maneje maquinaria** a menos que esté seguro de que no le afecta.

Información importante sobre algunos de los componentes de Vocabria

La inyección de Vocabria contiene polisorbato. Este medicamento contiene 40 mg de polisorbato por dosis de 2 ml. Informe a su médico si tiene alguna alergia conocida.

3. Cómo se administra Vocabria inyectable

Se le administrará Vocabria **en forma de inyección**, una vez al mes o una vez cada 2 meses, junto con otro medicamento inyectable llamado rilpivirina. Su médico le informará sobre la pauta de dosificación.

Un enfermero o médico le administrará Vocabria mediante una inyección en el músculo de su nalga (*inyección intramuscular, o IM*).

Cuando usted comience el tratamiento con Vocabria, usted y su médico pueden decidir iniciar el tratamiento con Vocabria comprimidos u optar directamente por las inyecciones de Vocabria. Si se decide iniciar el tratamiento con los comprimidos, su médico le dirá:

- que tome un comprimido de Vocabria 30 mg y un comprimido de rilpivirina 25 mg, una vez al día, durante aproximadamente **un mes**
- después, recibirá las **inyecciones de manera mensual o cada 2 meses**.

Este primer mes de comprimidos de Vocabria y rilpivirina se denomina **periodo de inducción oral**. Permitirá a su médico evaluar si es apropiado pasar a las inyecciones.

Pauta de inyección mensual

Qué medicamento	Cuándo	
	Primera inyección	Segunda inyección en adelante, cada mes
Vocabria	Inyección de 600 mg	Inyección de 400 mg cada mes
Rilpivirina	Inyección de 900 mg	Inyección de 600 mg cada mes

Pauta de inyección cada 2 meses

Qué medicamento	Cuándo	
	Primera y segunda inyección, con un mes de diferencia	Tercera inyección en adelante, cada dos meses
Vocabria	Inyección de 600 mg	Inyección de 600 mg cada 2 meses
Rilpivirina	Inyección de 900 mg	Inyección de 900 mg cada 2 meses

Si omite una inyección de Vocabria

➔ **Contacte con su médico inmediatamente para programar una nueva cita**

Es importante para controlar el VIH y evitar que su enfermedad empeore, que vaya a las citas programadas habituales para recibir su inyección. Hable con su médico si está pensando en interrumpir el tratamiento.

Hable con su médico si piensa que no va a poder recibir su inyección de Vocabria con la frecuencia habitual. Su médico puede recomendarle que tome Vocabria comprimidos u otro tratamiento para el VIH en su lugar, hasta que pueda recibir su inyección de Vocabria de nuevo.

Si le administran más Vocabria inyectable del que debe

Este medicamento se lo administrará un médico o enfermero, por lo que es poco probable que le administren de más. Si está preocupado, consulte al médico o enfermero.

No deje de recibir inyecciones de Vocabria sin el consejo de su médico.

Continúe recibiendo inyecciones de Vocabria tanto tiempo como le recomienda su médico. No lo deje a menos que su médico se lo indique. Si interrumpe el tratamiento, su médico debe comenzar con otro tratamiento frente al VIH en el plazo de un mes tras la última inyección de Vocabria si está recibiendo inyecciones mensuales, y dentro de los dos meses posteriores a la última inyección de Vocabria si recibe las inyecciones cada dos meses, para reducir el riesgo de desarrollar resistencia viral.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

No reciba la próxima inyección de Vocabria y busque atención médica inmediatamente si nota alguno de los siguientes síntomas:

- manchas rojizas no elevadas, en forma de diana o circulares en el tronco, a menudo con ampollas en el centro, descamación de la piel, llagas en la boca, garganta, nariz, genitales y ojos. Estas erupciones cutáneas graves pueden ir precedidas de fiebre y síntomas similares a los de la gripe (síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica). Estas reacciones cutáneas graves son muy raras (pueden afectar **hasta 1 de cada 10 000** personas).

Reacciones alérgicas

Vocabria contiene cabotegravir, que es un inhibidor de la integrasa. Los inhibidores de la integrasa, incluido cabotegravir, pueden causar una reacción alérgica grave conocida como reacción de hipersensibilidad. Estas reacciones de hipersensibilidad son poco frecuentes (pueden afectar **hasta 1 de cada 100** personas).

Si padece alguno de los siguientes síntomas:

- reacción cutánea (*erupción, habón*)
- temperatura elevada (*fiebre*)
- falta de energía (*fatiga*)
- hinchazón, en ocasiones de la cara o boca (*angioedema*), que causa dificultad para respirar
- dolores musculares o articulares.

➔ **Acuda al médico de inmediato.** Su médico puede considerar necesario realizar pruebas para controlar su hígado, riñones o sangre y puede que le indique que deje de tomar Vocabria.

Efectos adversos muy frecuentes

Estos pueden afectar a **más de 1 de cada 10** personas:

- dolor de cabeza
- reacciones en el lugar de inyección. En los estudios clínicos, la mayoría fueron generalmente de leves a moderadas y se volvieron menos frecuentes con el tiempo. Los síntomas pueden incluir:
 - dolor (que en raras ocasiones puede incluir dificultad temporal al caminar) y malestar, una masa o bulto endurecido.
- sensación de calor (*pirexia*), que puede ocurrir en la primera semana tras las inyecciones.

Efectos adversos frecuentes

Estos pueden afectar **hasta 1 de cada 10** personas:

- depresión
- ansiedad
- sueños anormales
- dificultad para dormir (*insomnio*)
- mareos
- náuseas
- vómitos
- dolor de estómago (*dolor abdominal*)
- gases (*flatulencia*)
- diarrea
- erupción
- dolor muscular (*mialgia*)
- falta de energía (*fatiga*)
- sensación de debilidad (*astenia*)
- malestar general
- aumento de peso
- reacciones en el lugar de la inyección. En los estudios clínicos, la mayoría fueron generalmente de intensidad leve a moderada y se volvieron menos frecuentes con el tiempo. Los síntomas pueden incluir: enrojecimiento, picor, hinchazón, calor, hematomas (que pueden incluir decoloración o una acumulación de sangre debajo de la piel).

Efectos adversos poco frecuentes

Estos pueden afectar **hasta 1 de cada 100** personas:

- intento de suicidio y pensamientos suicidas (especialmente en pacientes que anteriormente han tenido depresión o problemas de salud mental)
- reacción alérgica (*hipersensibilidad*)
- habón (*urticaria*)
- hinchazón, en ocasiones de la cara o boca (*angioedema*), que causa dificultad para respirar
- sensación de somnolencia
- sensación de aturdimiento, durante o después de una inyección. Esto puede llevar a desmayos
- daño hepático (los signos pueden incluir coloración amarillenta de la piel y del blanco de los ojos, pérdida de apetito, picor, sensibilidad estomacal, heces de color claro u orina anormalmente oscura)
- cambios en marcadores hepáticos en los análisis de sangre (aumento de las *transaminasas* o aumento de la *bilirrubina*)
- reacciones en el lugar de la inyección. En los estudios clínicos, la mayoría fueron generalmente de intensidad leve a moderada y se volvieron menos frecuentes con el tiempo. Los síntomas pueden incluir: entumecimiento, sangrado leve, un absceso (acumulación de pus) o celulitis (calor, hinchazón o enrojecimiento).

Otros efectos adversos que pueden aparecer en análisis de sangre

- un incremento de lipasas (una sustancia producida por el páncreas).

Otros posibles efectos adversos

Las personas que reciben tratamiento frente al VIH con Vocabria y rilpivirina pueden tener otros efectos adversos.

Pancreatitis

Si tiene dolor intenso en el abdomen (barriga), esto puede deberse a una inflamación del páncreas (pancreatitis).

➔ **Informe a su médico**, especialmente si el dolor se extiende y empeora.

Síntomas de infección e inflamación

Las personas con infección avanzada por el VIH (SIDA) tienen un sistema inmunitario debilitado y son más propensas a desarrollar infecciones graves (*infecciones oportunistas*). Cuando comienzan el tratamiento, el sistema inmunitario se fortalece, por lo que el cuerpo comienza a combatir estas infecciones.

Se pueden desarrollar síntomas de infección e inflamación, causados por:

- infecciones antiguas latentes que vuelven a aparecer a medida que el cuerpo las combate
- el sistema inmunológico ataca tejidos sanos (*trastornos autoinmunes*).

Los síntomas de los trastornos autoinmunes pueden aparecer muchos meses después de que empiece a tomar medicamentos para tratar la infección por el VIH.

Los síntomas pueden incluir:

- **debilidad muscular y/o dolor muscular**
- **dolor o hinchazón de las articulaciones**
- **debilidad** que comienza en las manos y los pies y asciende hacia el tronco del cuerpo
- **palpitaciones o temblores**
- **hiperactividad** (excesiva inquietud y movimiento).

Si tiene algún síntoma de infección:

➔ **Informe a su médico inmediatamente.** No tome otros medicamentos para la infección sin consultar antes con su médico.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Vocabria

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y la caja después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No congelar.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Vocabria

- El principio activo es cabotegravir.

Cada vial de 2 ml contiene 400 mg de cabotegravir.

Los demás componentes son:

Manitol (E421)

Polisorbato 20 (E432)

Macrogol (E1521)

Aqua para preparaciones inyectables

Aspecto del producto y contenido del envase

Cabotegravir suspensión inyectable de liberación prolongada se presenta en un vial de vidrio color topacio con tapón de goma. El envase también contiene 1 jeringa, 1 adaptador del vial y 1 aguja para la inyección.

Titular de la autorización de comercialización

ViiV Healthcare BV

Van Asch van Wijckstraat 55H

3811 LP Amersfoort

Países Bajos

Responsable de la fabricación

GlaxoSmithKline Manufacturing SpA

Strada Provinciale Asolana, 90

San Polo di Torrile

Parma, 43056

Italia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

ViiV Healthcare srl/bv

Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Lietuva

ViiV Healthcare BV

Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV

Tel.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

ViiV Healthcare srl/bv

Belgique/Belgien

Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Česká republika

GlaxoSmithKline, s.r.o.

Tel: + 420 222 001 111

cz.info@gsk.com

Magyarország

ViiV Healthcare BV

Tel.: + 36 80088309

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S

Tlf.: + 45 36 35 91 00

dk-info@gsk.com

Malta

ViiV Healthcare BV

Tel: + 356 80065004

Deutschland

ViiV Healthcare GmbH

Tel.: + 49 (0)89 203 0038-10

viiv.med.info@viivhealthcare.com

Nederland

ViiV Healthcare BV

Tel: + 31 (0) 33 2081199

Eesti

Norge

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα
GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España
Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.
Tel: + 34 900 923 501
es-ci@viivhealthcare.com

France
ViiV Healthcare SAS
Tél.: + 33 (0)1 39 17 69 69
Infomed@viivhealthcare.com

Österreich
GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Polska
GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

Portugal
VIIVHIV HEALTHCARE, UNIPESSOAL, LDA
Tel: + 351 21 094 08 01
viiv.fi.pt@viivhealthcare.com

Hrvatska
ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

România
ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Ireland
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Slovenija
ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Ísland
Viistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika
ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Italia
ViiV Healthcare S.r.l
Tel: + 39 (0)45 7741600

Suomi/Finland
GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

Kύπρος
ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Sverige
GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

Latvija
ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Fecha de la última revisión de este prospecto: <{MM/AAAA}>.

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Instrucciones de uso de Vocabria inyectable 2 ml:

Descripción general

Una dosis completa requiere dos inyecciones: **VOCABRIA y rilpivirina**

2 ml de cabotegravir y 2 ml de rilpivirina.

Cabotegravir y rilpivirina son suspensiones que no requieren dilución ni reconstitución adicional. Los pasos para la preparación de ambos medicamentos son los mismos. Siga cuidadosamente estas instrucciones al preparar la suspensión inyectable para evitar fugas.

Cabotegravir y rilpivirina son solo para uso intramuscular. Ambas inyecciones se deben administrar cada una en un glúteo.

■ **Nota:** Se recomienda la zona ventroglútea. **El orden de administración no es importante.**



Información de conservación

■ **No congelar.**

Su envase contiene

- 1 vial de cabotegravir
- 1 adaptador del vial
- 1 jeringa
- 1 aguja de inyección (0,65 mm, 38 mm [calibre 23, 1,5 pulgadas])

Tenga en cuenta la constitución del paciente y el criterio médico para elegir la longitud de aguja apropiada.

Vial de cabotegravir

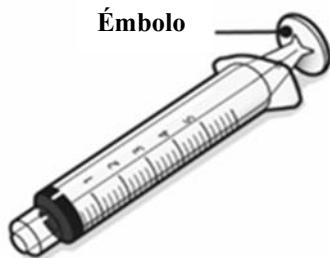


Tapa del vial
(tapón de goma
bajo la tapa)

Adaptador del vial



Jeringa



Aguja de inyección



Émbolo

Protector de aguja

Capuchón de aguja

También necesitará

- Guantes no estériles
- 2 toallitas impregnadas en alcohol
- 2 gasas
- Un recipiente adecuado para desechar objetos punzantes

Asegúrese de disponer del envase de rilpivirina antes de comenzar.

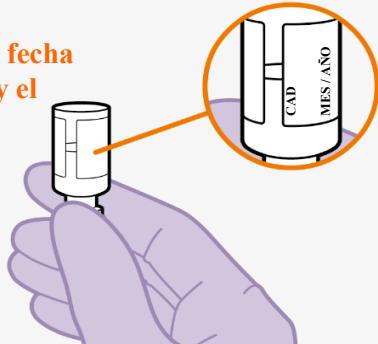
1 envase de rilpivirina 2 ml
+ _____



Preparación

1. Inspeccione el vial

Compruebe la fecha de caducidad y el medicamento



- Compruebe que no haya vencido la fecha de caducidad.
- Inspeccione el vial inmediatamente. Si observa materias extrañas, no utilice el producto.

Nota: El vial de cabotegravir es de vidrio color topacio.

No utilizar si ha pasado la fecha de caducidad.

2. Espere 15 minutos



Espere 15 minutos



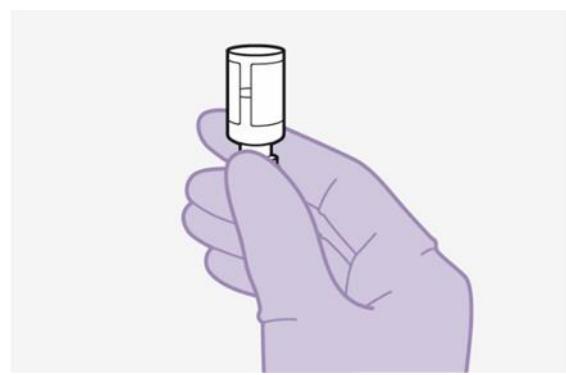
- Si el envase se ha conservado en nevera (aunque no es necesario), sáquelo y espere al menos 15 minutos antes de administrar la inyección, para permitir que el medicamento alcance la temperatura ambiente.

3. Agite vigorosamente



- Sostenga el vial firmemente y agite vigorosamente durante 10 segundos como se muestra.

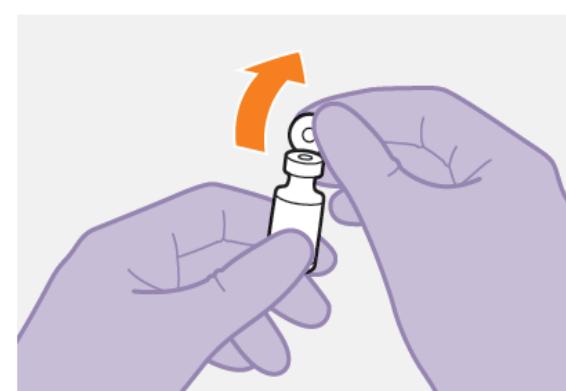
4. Inspeccione la suspensión



- Invierta el vial y compruebe la resuspensión. Debe ser uniforme. Si la suspensión no es uniforme, agite nuevamente el vial.
- También es normal ver pequeñas burbujas de aire.

Nota: El orden de preparación de los viales no es importante.

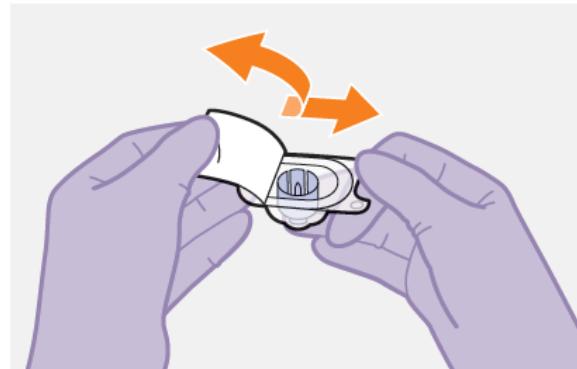
5. Retire la tapa del vial



- Retire la tapa del vial.
- Limpie el tapón de goma con una toallita impregnada en alcohol.

No permita que nada toque el tapón de goma después de limpiarlo.

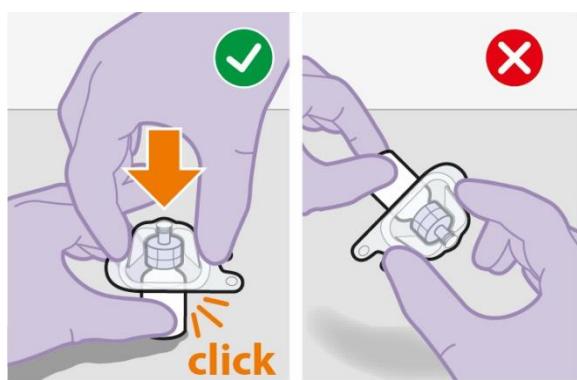
6. Abra el adaptador del vial



- Retire el papel protector del adaptador del vial.

Nota: No retire el adaptador de su embalaje hasta el siguiente paso. El adaptador **no** se caerá al darle la vuelta al embalaje.

7. Fije el adaptador de vial



- Coloque el vial sobre una superficie plana.
- Presione el adaptador sobre el tapón del vial sin retirarlo del embalaje, como se muestra.
- Fíjelo de manera segura, hasta que oiga un click.

8. Retire el embalaje



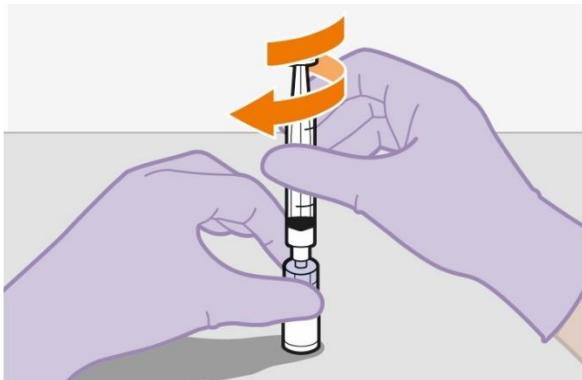
- Retire el embalaje del adaptador del vial, como se muestra.

9. Prepare la jeringa



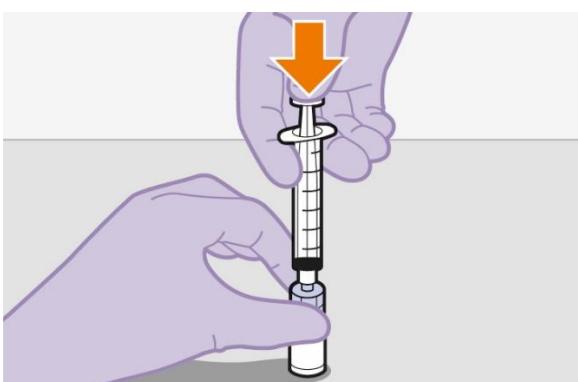
- Extraiga la jeringa de su envoltorio.
- Introduzca 1 ml de aire en la jeringa. Esto facilitará la extracción del líquido más tarde.

10. Acople la jeringa



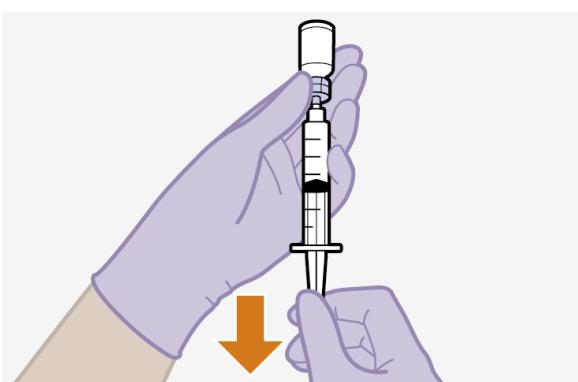
- Sujete el adaptador del vial y el vial firmemente, como se muestra.
- Enrosque la jeringa firmemente sobre el adaptador del vial.

11. Presione el émbolo



- Presione el émbolo hasta el fondo para introducir el aire en el vial.

12. Extraiga la dosis lentamente



- Invierta la jeringa y el vial y extraiga lentamente la mayor cantidad de líquido posible con la jeringa. Puede que la cantidad de líquido sea mayor que la de la dosis.

Nota: Mantenga la jeringa hacia arriba para evitar goteo.

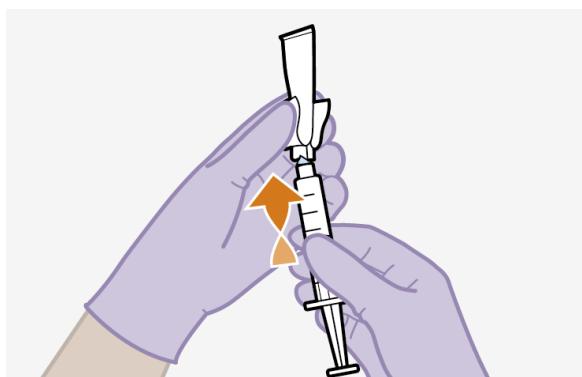
13. Desenrosque la jeringa



- Sostenga el émbolo de la jeringa firmemente en su sitio como se muestra para evitar fugas. Es normal sentir algo de resistencia.
- Desenrosque la jeringa del adaptador del vial, sujetando el adaptador del vial como se muestra.

Nota: Compruebe que la suspensión de cabotegravir parece uniforme y de un color blanco a rosa claro.

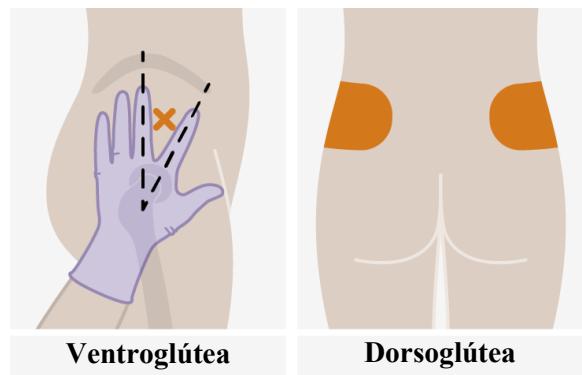
14. Acople la aguja



- Abra el envoltorio de la aguja hasta la mitad para exponer el cono de la aguja.
- Manteniendo la jeringa hacia arriba, enrosque la jeringa firmemente en la aguja.
- Retire completamente el envoltorio de la aguja.

Inyección

15. Prepare la zona de inyección

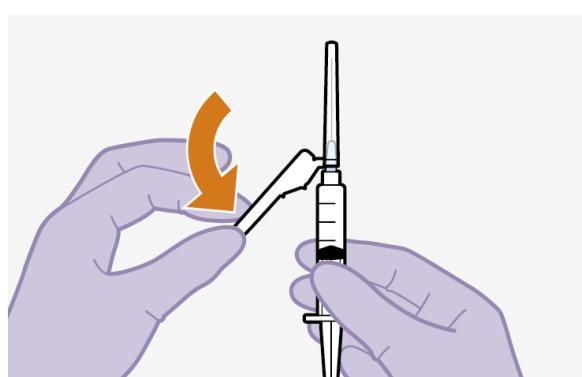


Las inyecciones se deben administrar en los glúteos.
Elija entre las siguientes zonas para la inyección:

- Ventroglútea (recomendada)
- Dorsoglútea (cuadrante superior externo)

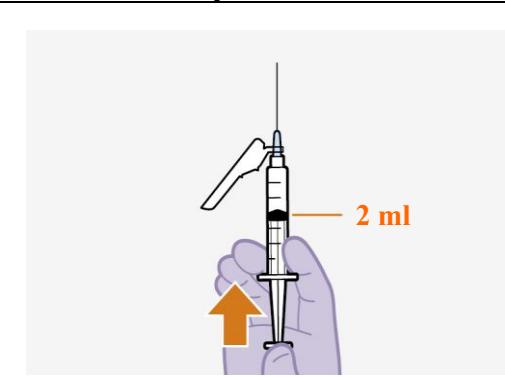
Nota: Sólo para uso intramuscular glúteo.
No lo inyecte por vía intravenosa.

16. Retire el capuchón



- Pliegue hacia abajo el protector de la aguja.
- Retire del capuchón de la aguja.

17. Deseche el líquido sobrante



- Sujete la jeringa con la aguja apuntando hacia arriba. Presione el émbolo hasta la dosis de 2 ml para eliminar el exceso de líquido y cualquier burbuja de aire.

Nota: Limpie la zona de inyección con una toallita impregnada en alcohol. Deje que la piel se seque al aire antes de continuar.

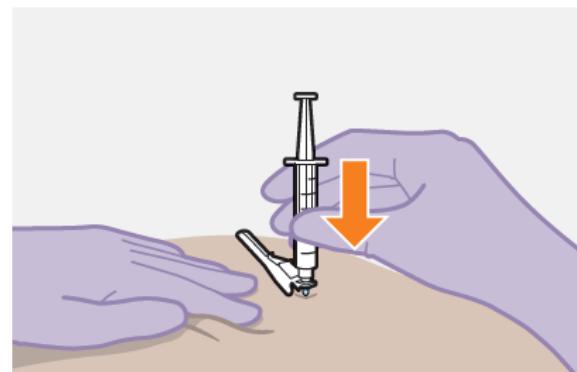
18. Estire la piel



Utilice la técnica de inyección en Z para minimizar el goteo de medicamento en el lugar de inyección.

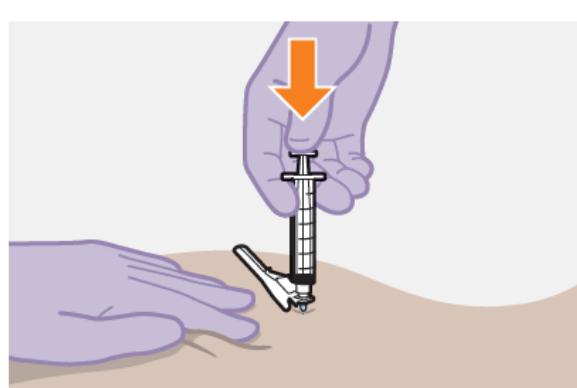
- Estire la piel que cubre el lugar de inyección, desplazándola aproximadamente unos 2,5 cm (1 pulgada).
- Manténgala sujetada en esta posición para la inyección.

19. Inserte la aguja



- Inserte la aguja por completo, o en la medida necesaria para llegar al músculo.

20. Inyecte la dosis



- Mantenga la piel estirada y presione el émbolo lentamente hasta el fondo.
- Asegúrese de que la jeringa quede vacía.
- Retire la aguja e inmediatamente suelte la piel estirada.

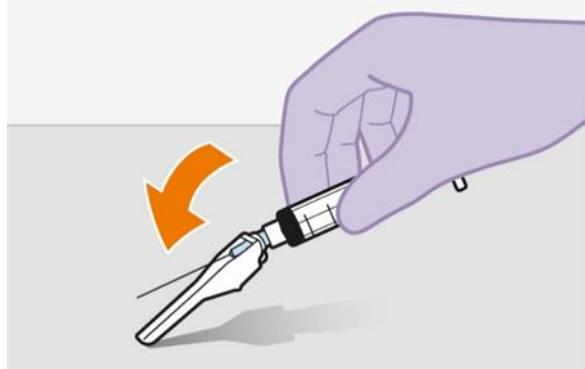
21. Examine el lugar de inyección



- Aplique presión en el lugar de inyección utilizando una gasa.
- Si sangra, se puede utilizar un pequeño apósito.

■ **No masajee la zona.**

22. Cubra la aguja

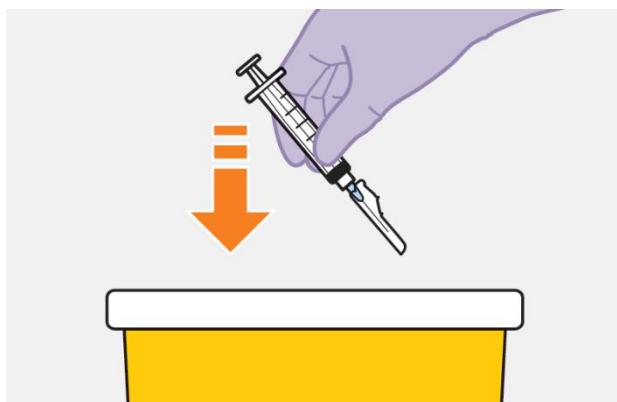


- Pliegue el protector de la aguja sobre ésta.
- Utilice una superficie dura para aplicar presión y fijar el protector de la aguja correctamente.
- El protector de la aguja hará click cuando se bloquee.



Tras la inyección

23. Deseche la jeringa de forma segura



- Deseche las agujas, jeringas, viales y adaptadores de viales usados, de acuerdo con la normativa local de salud y seguridad.

Repita para el segundo medicamento



Repita todos los pasos
para el segundo
medicamento

Si aún no ha inyectado ambos medicamentos, siga los pasos de preparación e inyección para la rilpivirina, que tiene sus propias instrucciones de uso.

Preguntas y respuestas

1. ¿Cuánto tiempo puede permanecer el medicamento en la jeringa?

Una vez que la suspensión se ha cargado en la jeringa, la inyección debe utilizarse inmediatamente, desde un punto de vista microbiológico.

Se ha demostrado estabilidad química y física en uso durante 2 horas a 25° C.

2. ¿Por qué se inyecta aire en el vial?

Inyectar 1 ml de aire en el vial facilita la extracción de la dosis con la jeringa.

Sin el aire, parte del líquido puede retornar al vial sin querer, dejando menos de lo previsto en la jeringa.

3. ¿Importa el orden en que administre los medicamentos?

No, el orden no es importante.

4. Si el envase se ha conservado en nevera, ¿es seguro atemperar el vial de manera rápida para alcanzar la temperatura ambiente?

Lo mejor es dejar que el vial alcance la temperatura ambiente de manera natural. No obstante, puede usar el calor de sus manos para acelerar el tiempo de atemperación.

No utilice ningún otro método de calentamiento.

5. ¿Por qué se recomienda la administración en la zona ventroglútea?

Se recomienda la administración en la zona ventroglútea, en el músculo glúteo medio, porque está más alejada de los principales nervios y vasos sanguíneos. También es aceptable la administración en la zona dorsoglútea, en el músculo glúteo mayor, si así lo prefiere el profesional sanitario. La inyección no se debe administrar en ninguna otra zona.

Prospecto: información para el paciente

Vocabria 600 mg suspensión inyectable de liberación prolongada cabotegravir

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Vocabria y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que le administren Vocabria
3. Cómo se administra Vocabria inyectable
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Vocabria
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Vocabria y para qué se utiliza

Vocabria inyectable contiene cabotegravir como principio activo. Cabotegravir pertenece a un grupo de medicamentos antirretrovirales llamados *inhibidores de la integrasa (INI)*.

Vocabria inyectable se usa para tratar la infección por el VIH (Virus de la Inmunodeficiencia Humana) en adultos y adolescentes (de al menos 12 años de edad y con un peso de al menos 35 kg), que también reciben otro medicamento antirretroviral inyectable llamado rilpivirina y cuya infección por el VIH-1 está bajo control.

Las inyecciones de Vocabria no curan la infección por el VIH; mantienen la cantidad de virus en su organismo en un nivel bajo. Esto ayuda a mantener el número de células CD4+ en la sangre. Las células CD4+ son un tipo de glóbulos blancos que son importantes para ayudar a su cuerpo a combatir las infecciones.

La inyección de Vocabria siempre se administra en combinación con otra inyección de otro medicamento antirretroviral llamado *rilpivirina inyectable*. Consulte el prospecto de rilpivirina para más información sobre ese medicamento.

2. Qué necesita saber antes de que le administren Vocabria

No reciba Vocabria inyectable

- si alguna vez ha desarrollado una erupción cutánea grave, descamación de la piel, ampollas y/o llagas en la boca.
- si es **alérgico (hipersensible)** a cabotegravir o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si está tomando alguno de estos medicamentos ya que podrían afectar al modo en que Vocabria funciona:

- **carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, fenobarbital** (medicamentos para tratar la epilepsia y prevenir las convulsiones)
- **rifampicina o rifapentina** (medicamentos para tratar algunas infecciones bacterianas, como la tuberculosis).

➔ Si piensa que esto le afecta, **informe a su médico**.

Advertencias y precauciones

Reacción cutánea grave

Se han notificado muy raramente reacciones cutáneas graves, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, en asociación con Vocabria. Si nota alguno de los síntomas relacionados con estas reacciones cutáneas graves, no reciba la próxima inyección de Vocabria y busque atención médica inmediatamente.

➔ **Lea la información** de la sección 4 de este prospecto (“Posibles efectos adversos”).

Reacción alérgica

Vocabria contiene cabotegravir, que es un inhibidor de la integrasa. Los inhibidores de la integrasa, incluido cabotegravir, pueden causar una reacción alérgica grave conocida como *reacción de hipersensibilidad*. Necesita conocer cuáles son los signos y síntomas importantes a los que debe prestar atención mientras está recibiendo Vocabria.

➔ **Lea la información** en la sección 4 de este prospecto.

Problemas hepáticos que incluyen hepatitis B y/o C

Informe a su médico si tiene o ha tenido problemas hepáticos, incluyendo hepatitis B y/o C. Su médico evaluará la gravedad de su enfermedad del hígado antes de decidir si puede tomar Vocabria.

Esté atento a los síntomas importantes

Algunas personas que toman medicamentos para la infección por el VIH desarrollan otros trastornos, que pueden ser graves.

Necesita conocer los signos y síntomas importantes a los que debe prestar atención mientras está siendo tratado con Vocabria. Estos incluyen:

- síntomas de infección
- síntomas de daño hepático

➔ **Lea la información** en la sección 4 de este prospecto (“Posibles efectos adversos”).

Si usted tiene síntomas de infección o daño hepático:

➔ **Informe a su médico inmediatamente.** No tome otros medicamentos para la infección si no se lo aconseja su médico.

Las visitas regulares son importantes

Es importante que **asista a sus citas programadas** para recibir la inyección de Vocabria, para controlar su infección por VIH y evitar que su enfermedad empeore. Informe a su médico si está pensando en interrumpir el tratamiento. Si se retrasa en recibir su inyección de Vocabria, o si deja de recibir Vocabria, necesitará tomar otros medicamentos para tratar la infección por el VIH y para reducir el riesgo de desarrollar resistencia viral.

Vocabria inyectable es un medicamento de acción prolongada. Si interrumpe el tratamiento, niveles bajos de cabotegravir (el principio activo de Vocabria) pueden permanecer en su organismo hasta 12 meses o más tras la última inyección. Estos niveles bajos de cabotegravir no le protegerán frente al virus y el virus se puede volver resistente. Debe comenzar un tratamiento diferente frente al VIH en el plazo de un mes tras la última inyección de Vocabria, si está recibiendo inyecciones

mensuales, y dentro de los dos meses posteriores a la última inyección de Vocabria, si recibe las inyecciones cada dos meses.

Niños y adolescentes

Este medicamento no se debe usar en niños menores de 12 años o adolescentes con un peso inferior a 35 kg, ya que no se ha estudiado en estos pacientes.

Otros medicamentos y Vocabria inyectable

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento incluyendo otros medicamentos adquiridos sin receta.

Vocabria no se debe administrar con otros medicamentos (ver 'No reciba Vocabria inyectable' anteriormente en la sección 2).

Algunos medicamentos pueden afectar al funcionamiento de Vocabria o aumentar la probabilidad de que sufra **efectos adversos**. Vocabria también puede afectar al modo en que otros medicamentos funcionan.

Informe a su médico si usted está tomando:

- **rifabutina** (para tratar algunas infecciones bacterianas, como la tuberculosis).
- ➔ **Informe a su médico o farmacéutico** si está tomando este medicamento. Su médico puede decidir que necesita controles adicionales.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada:

➔ **Consulte a su médico** antes de recibir Vocabria inyectable.

Embarazo

- **Vocabria no está recomendado durante el embarazo.** Si es necesario, su médico considerará el beneficio para usted y el riesgo para su bebé de recibir inyecciones de Vocabria mientras está embarazada. Si está planeando quedarse embarazada, **hable previamente con su médico**.
- Si se ha quedado embarazada, no deje de asistir a sus citas para recibir la inyección de Vocabria sin consultar a su médico.

Lactancia

No se recomienda que las mujeres que conviven con el VIH den el pecho porque la infección por VIH puede transmitirse al bebé a través de la leche materna.

Se desconoce si los componentes de Vocabria inyectable pueden pasar a la leche materna. Sin embargo, es posible que cabotegravir pudiera pasar a la leche materna durante los 12 meses siguientes a la última inyección de Vocabria.

Si está dando el pecho o piensa en dar el pecho, **debe consultar con su médico lo antes posible**.

Conducción y uso de máquinas

Vocabria puede hacer que se sienta mareado y tener otros efectos adversos que le hagan estar menos atento.

➔ **No conduzca ni maneje maquinaria** a menos que esté seguro de que no le afecta.

Información importante sobre algunos de los componentes de Vocabria

La inyección de Vocabria contiene polisorbato. Este medicamento contiene 60 mg de polisorbato por dosis de 3 ml. Informe a su médico si tiene alguna alergia conocida.

3. Cómo se administra Vocabria inyectable

Se le administrará Vocabria **en forma de inyección**, una vez al mes o una vez cada 2 meses, junto con otro medicamento inyectable llamado rilpivirina. Su médico le informará sobre la pauta de dosificación.

Un enfermero o médico le administrará Vocabria mediante una inyección en el músculo de su nalga (*inyección intramuscular, o IM*).

Cuando usted comience el tratamiento con Vocabria, usted y su médico pueden decidir iniciar el tratamiento con Vocabria comprimidos u optar directamente por las inyecciones de Vocabria. Si se decide iniciar el tratamiento con los comprimidos, su médico le dirá:

- que tome un comprimido de Vocabria 30 mg y un comprimido de rilpivirina 25 mg, una vez al día, durante aproximadamente **un mes**
- después, recibirá las **inyecciones de manera mensual o cada 2 meses**.

Este primer mes de comprimidos de Vocabria y rilpivirina se denomina **periodo de inducción oral**. Permitirá a su médico evaluar si es apropiado pasar a las inyecciones.

Pauta de inyección mensual

Qué medicamento	Cuándo	
	Primera inyección	Segunda inyección en adelante, cada mes
Vocabria	Inyección de 600 mg	Inyección de 400 mg cada mes
Rilpivirina	Inyección de 900 mg	Inyección de 600 mg cada mes

Pauta de inyección cada 2 meses

Qué medicamento	Cuándo	
	Primera y segunda inyección, con un mes de diferencia	Tercera inyección en adelante, cada dos meses
Vocabria	Inyección de 600 mg	Inyección de 600 mg cada 2 meses
Rilpivirina	Inyección de 900 mg	Inyección de 900 mg cada 2 meses

Si omite una inyección de Vocabria

➔ **Contacte con su médico inmediatamente para programar una nueva cita**

Es importante para controlar el VIH y evitar que su enfermedad empeore, que vaya a las citas programadas habituales para recibir su inyección. Hable con su médico si está pensando en interrumpir el tratamiento.

Hable con su médico si piensa que no va a poder recibir su inyección de Vocabria con la frecuencia habitual. Su médico puede recomendarle que tome Vocabria comprimidos u otro tratamiento para el VIH en su lugar, hasta que pueda recibir su inyección de Vocabria de nuevo.

Si le administran más Vocabria inyectable del que debe

Este medicamento se lo administrará un médico o enfermero, por lo que es poco probable que le administren de más. Si está preocupado, consulte al médico o enfermero.

No deje de recibir inyecciones de Vocabria sin el consejo de su médico.

Continúe recibiendo inyecciones de Vocabria tanto tiempo como le recomiende su médico. No lo deje a menos que su médico se lo indique. Si interrumpe el tratamiento, su médico debe comenzar con otro tratamiento frente al VIH en el plazo de un mes tras la última inyección de Vocabria si está recibiendo inyecciones mensuales, y dentro de los dos meses posteriores a la última inyección de Vocabria si recibe las inyecciones cada dos meses, para reducir el riesgo de desarrollar resistencia viral.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

No reciba la próxima inyección de Vocabria y busque atención médica inmediatamente si nota alguno de los siguientes síntomas:

- manchas rojizas no elevadas, en forma de diana o circulares en el tronco, a menudo con ampollas en el centro, descamación de la piel, llagas en la boca, garganta, nariz, genitales y ojos. Estas erupciones cutáneas graves pueden ir precedidas de fiebre y síntomas similares a los de la gripe (síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidémica tóxica). Estas reacciones cutáneas graves son muy raras (pueden afectar **hasta 1 de cada 10 000** personas).

Reacciones alérgicas

Vocabria contiene cabotegravir, que es un inhibidor de la integrasa. Los inhibidores de la integrasa, incluido cabotegravir, pueden causar una reacción alérgica grave conocida como reacción de hipersensibilidad. Estas reacciones de hipersensibilidad son poco frecuentes (pueden afectar **hasta 1 de cada 100** personas).

Si padece alguno de los siguientes síntomas:

- reacción cutánea (*erupción, habón*)
- temperatura elevada (*fiebre*)
- falta de energía (*fatiga*)
- hinchazón, en ocasiones de la cara o boca (*angioedema*), que causa dificultad para respirar
- dolores musculares o articulares.

➔ **Acuda al médico de inmediato.** Su médico puede considerar necesario realizar pruebas para controlar su hígado, riñones o sangre y puede que le indique que deje de tomar Vocabria.

Efectos adversos muy frecuentes

Estos pueden afectar a **más de 1 de cada 10** personas:

- dolor de cabeza
- reacciones en el lugar de inyección. En los estudios clínicos, la mayoría fueron generalmente de leves a moderadas y se volvieron menos frecuentes con el tiempo. Los síntomas pueden incluir:
 - dolor (que en raras ocasiones puede incluir dificultad temporal al caminar) y malestar, una masa o bulto endurecido.

- sensación de calor (*pirexia*), que puede ocurrir en la primera semana tras las inyecciones.

Efectos adversos frecuentes

Estos pueden afectar **hasta 1 de cada 10** personas:

- depresión
- ansiedad
- sueños anormales
- dificultad para dormir (*insomnio*)
- mareos
- náuseas
- vómitos
- dolor de estómago (*dolor abdominal*)
- gases (*flatulencia*)
- diarrea
- erupción
- dolor muscular (*mialgia*)
- falta de energía (*fatiga*)
- sensación de debilidad (*astenia*)
- malestar general
- aumento de peso
- reacciones en el lugar de la inyección. En los estudios clínicos, la mayoría fueron generalmente de intensidad leve a moderada y se volvieron menos frecuentes con el tiempo. Los síntomas pueden incluir: enrojecimiento, picor, hinchazón, calor, hematomas (que pueden incluir decoloración o una acumulación de sangre debajo de la piel).

Efectos adversos poco frecuentes

Estos pueden afectar **hasta 1 de cada 100** personas:

- intento de suicidio y pensamientos suicidas (especialmente en pacientes que anteriormente han tenido depresión o problemas de salud mental)
- reacción alérgica (*hipersensibilidad*)
- habón (*urticaria*)
- hinchazón, en ocasiones de la cara o boca (*angioedema*), que causa dificultad para respirar
- sensación de somnolencia
- sensación de aturdimiento, durante o después de una inyección. Esto puede llevar a desmayos
- daño hepático (los signos pueden incluir coloración amarillenta de la piel y del blanco de los ojos, pérdida de apetito, picor, sensibilidad estomacal, heces de color claro u orina anormalmente oscura)
- cambios en marcadores hepáticos en los análisis de sangre (aumento de las *transaminasas* o aumento de la *bilirrubina*)
- reacciones en el lugar de la inyección. En los estudios clínicos, la mayoría fueron generalmente de intensidad leve a moderada y se volvieron menos frecuentes con el tiempo. Los síntomas pueden incluir: entumecimiento, sangrado leve, un absceso (acumulación de pus) o celulitis (calor, hinchazón o enrojecimiento).

Otros efectos adversos que pueden aparecer en análisis de sangre

- un incremento de lipasas (una sustancia producida por el páncreas).

Otros posibles efectos adversos

Las personas que reciben tratamiento frente al VIH con Vocabria y rilpivirina pueden tener otros efectos adversos.

Pancreatitis

Si tiene dolor intenso en el abdomen (barriga), esto puede deberse a una inflamación del páncreas (pancreatitis).

➔ **Informe a su médico**, especialmente si el dolor se extiende y empeora.

Síntomas de infección e inflamación

Las personas con infección avanzada por el VIH (SIDA) tienen un sistema inmunitario debilitado y son más propensas a desarrollar infecciones graves (*infecciones oportunistas*). Cuando comienzan el tratamiento, el sistema inmunitario se fortalece, por lo que el cuerpo comienza a combatir estas infecciones.

Se pueden desarrollar síntomas de infección e inflamación, causados por:

- infecciones antiguas latentes que vuelven a aparecer a medida que el cuerpo las combate
- el sistema inmunológico ataca tejidos sanos (*trastornos autoinmunes*).

Los síntomas de los trastornos autoinmunes pueden aparecer muchos meses después de que empieza a tomar medicamentos para tratar la infección por el VIH.

Los síntomas pueden incluir:

- **debilidad muscular y/o dolor muscular**
- **dolor o hinchazón de las articulaciones**
- **debilidad** que comienza en las manos y los pies y asciende hacia el tronco del cuerpo
- **palpitaciones o temblores**
- **hiperactividad** (excesiva inquietud y movimiento).

Si tiene algún síntoma de infección:

➔ **Informe a su médico inmediatamente.** No tome otros medicamentos para la infección sin consultar antes con su médico.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Vocabria

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y la caja después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No congelar.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Vocabria

- El principio activo es cabotegravir.

Cada vial de 3 ml contiene 600 mg de cabotegravir.

Los demás componentes son:
Manitol (E421)
Polisorbato 20 (E432)
Macrogol (E1521)
Agua para preparaciones inyectables

Aspecto del producto y contenido del envase

Cabotegravir suspensión inyectable de liberación prolongada se presenta en un vial de vidrio color topacio con tapón de goma. El envase también contiene 1 jeringa, 1 adaptador del vial y 1 aguja para la inyección.

Titular de la autorización de comercialización

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Países Bajos

Responsable de la fabricación

GlaxoSmithKline Manufacturing SpA
Strada Provinciale Asolana, 90
San Polo di Torrile
Parma, 43056
Italia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien
ViiV Healthcare srl/bv
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

България
ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Česká republika
GlaxoSmithKline, s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Danmark
GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf.: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Deutschland
ViiV Healthcare GmbH
Tel.: + 49 (0)89 203 0038-10
viiv.med.info@viivhealthcare.com

Eesti
ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Lietuva
ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

Luxembourg/Luxemburg
ViiV Healthcare srl/bv
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Magyarország
ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Malta
ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Nederland
ViiV Healthcare BV
Tel: + 31 (0) 33 2081199

Norge
GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.
Tel: + 34 900 923 501
es-ci@viovhealthcare.com

France

ViiV Healthcare SAS
Tél.: + 33 (0)1 39 17 69 69
Infomed@viovhealthcare.com

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

ViiV Healthcare S.r.l
Tel: + 39 (0)45 7741600

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Fecha de la última revisión de este prospecto: <{MM/AAAA}>.

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

Portugal

VIIHV HIV HEALTHCARE, UNIPESSOAL, LDA
Tel: + 351 21 094 08 01
viov.fi.pt@viovhealthcare.com

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Instrucciones de uso de Vocabria inyectable 3 ml:

Descripción general

Una dosis completa requiere dos inyecciones: **VOCABRIA y rilpivirina**

3 ml de cabotegravir y 3 ml de rilpivirina.

Cabotegravir y rilpivirina son suspensiones que no requieren dilución ni reconstitución adicional. Los pasos para la preparación de ambos medicamentos son los mismos. Siga cuidadosamente estas instrucciones al preparar la suspensión inyectable para evitar fugas.

Cabotegravir y rilpivirina son solo para uso intramuscular. Ambas inyecciones se deben administrar cada una en un glúteo.

■ **Nota:** Se recomienda la zona ventroglútea. **El orden de administración no es importante.**



Información de conservación

■ **No congelar.**

Su envase contiene

- 1 vial de cabotegravir
- 1 adaptador del vial
- 1 jeringa
- 1 aguja de inyección (0,65 mm, 38 mm [calibre 23, 1,5 pulgadas])

Tenga en cuenta la constitución del paciente y el criterio médico para elegir la longitud de aguja apropiada.

Vial de cabotegravir

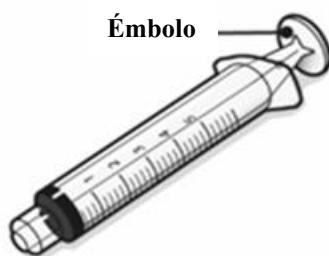


Tapa del vial
(tapón de goma
bajo la tapa)

Adaptador del vial



Jeringa



Aguja de inyección



Protector de aguja

Capuchón de aguja

También necesitará

- Guantes no estériles
 - 2 toallitas impregnadas en alcohol
 - 2 gasas
 - Un recipiente adecuado para desechar objetos punzantes
- Asegúrese de disponer del envase de rilpivirina antes de comenzar.

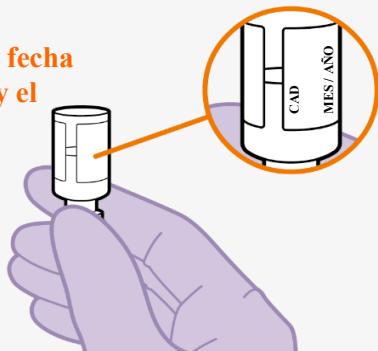
+ 1 envase de rilpivirina 3 ml



Preparación

1. Inspeccione el vial

Compruebe la fecha de caducidad y el medicamento



- Compruebe que no haya vencido la fecha de caducidad.
- Inspeccione el vial inmediatamente. Si observa materias extrañas, no utilice el producto.

Nota: El vial de cabotegravir es de vidrio color topacio.

No utilizar si ha pasado la fecha de caducidad.

2. Espere 15 minutos



Espere 15 minutos



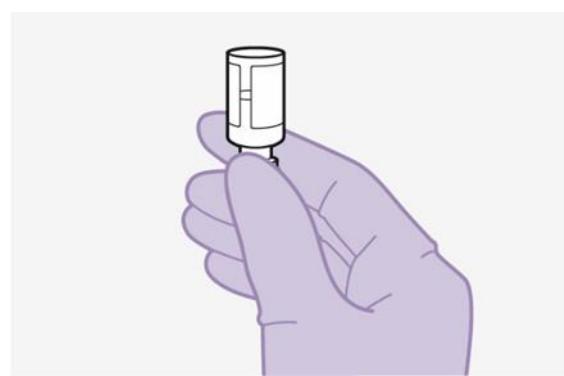
- Si el envase se ha conservado en nevera (aunque no es necesario), sáquelo y espere al menos 15 minutos antes de administrar la inyección, para permitir que el medicamento alcance la temperatura ambiente.

3. Agite vigorosamente



- Sostenga el vial firmemente y agite vigorosamente durante 10 segundos como se muestra.

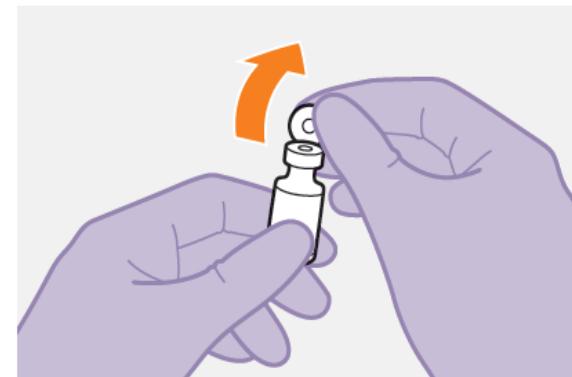
4. Inspeccione la suspensión



- Invierta el vial y compruebe la resuspensión. Debe ser uniforme. Si la suspensión no es uniforme, agite nuevamente el vial.
- También es normal ver pequeñas burbujas de aire.

Nota: El orden de preparación de los viales no es importante.

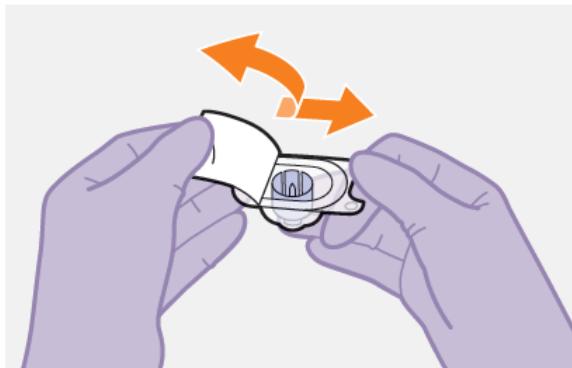
5. Retire la tapa del vial



- Retire la tapa del vial.
- Limpie el tapón de goma con una toallita impregnada en alcohol.

No permita que nada toque el tapón de goma después de limpiarlo.

6. Abra el adaptador del vial



- Retire el papel protector del adaptador del vial.

Nota: No retire el adaptador de su embalaje hasta el siguiente paso. El adaptador **no** se caerá al darle la vuelta al embalaje.

7. Fije el adaptador de vial



- Coloque el vial sobre una superficie plana.
- Presione el adaptador sobre el tapón del vial sin retirarlo del embalaje, como se muestra.
- Fijelo de manera segura, hasta que oiga un click.

8. Retire el embalaje



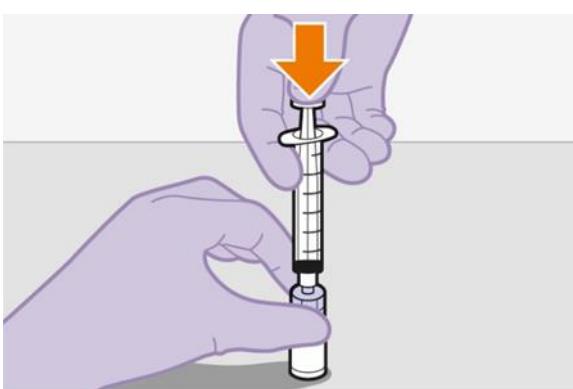
- Retire el embalaje del adaptador del vial, como se muestra.

9. Prepare la jeringa

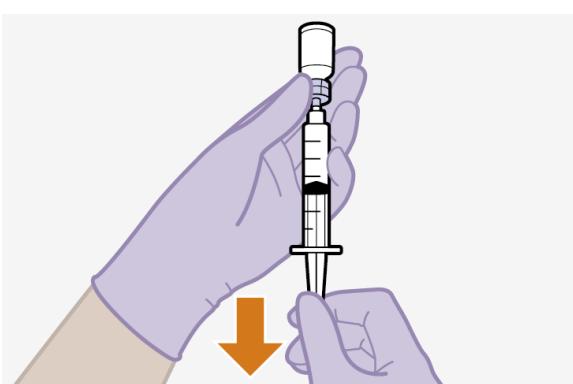
- Extraiga la jeringa de su envoltorio.
- Introduzca 1 ml de aire en la jeringa. Esto facilitará la extracción del líquido más tarde.

10. Acople la jeringa

- Sujete el adaptador del vial y el vial firmemente, como se muestra.
- Enrosque la jeringa firmemente sobre el adaptador del vial.

11. Presione el émbolo

- Presione el émbolo hasta el fondo para introducir el aire en el vial.

12. Extraiga la dosis lentamente

- Invierta la jeringa y el vial y extraiga lentamente la mayor cantidad de líquido posible con la jeringa. Puede que la cantidad de líquido sea mayor que la de la dosis.

Nota: Mantenga la jeringa hacia arriba para evitar goteo.

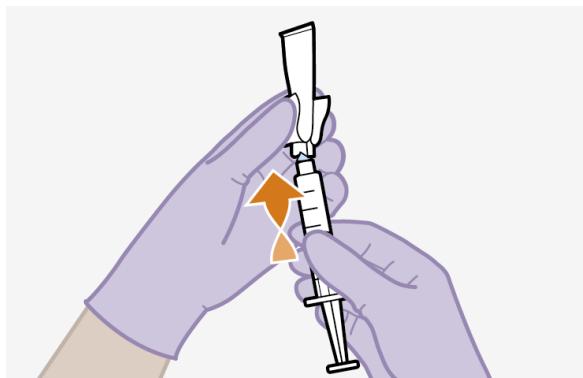
13. Desenrosque la jeringa



- Sostenga el émbolo de la jeringa firmemente en su sitio como se muestra para evitar fugas. Es normal sentir algo de resistencia.
- Desenrosque la jeringa del adaptador del vial, sujetando el adaptador del vial como se muestra.

Nota: Compruebe que la suspensión de cabotegravir parece uniforme y de un color blanco a rosa claro.

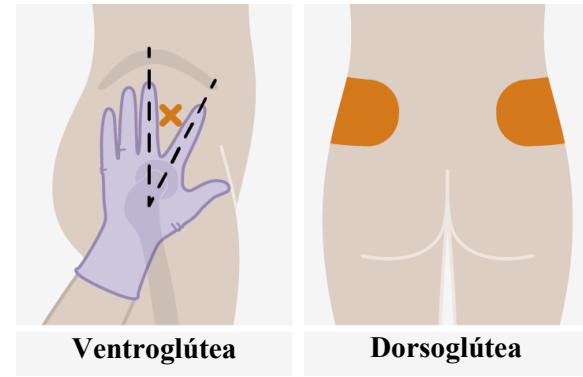
14. Acople la aguja



- Abra el envoltorio de la aguja hasta la mitad para exponer el cono de la aguja.
- Manteniendo la jeringa hacia arriba, enrosque la jeringa firmemente en la aguja.
- Retire completamente el envoltorio de la aguja.

Inyección

15. Prepare la zona de inyección



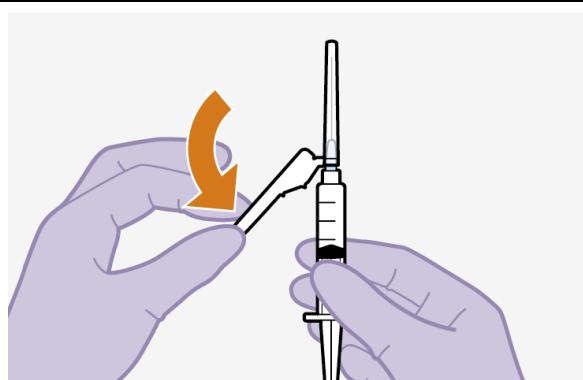
Las inyecciones se deben administrar en los glúteos.

Elija entre las siguientes zonas para la inyección:

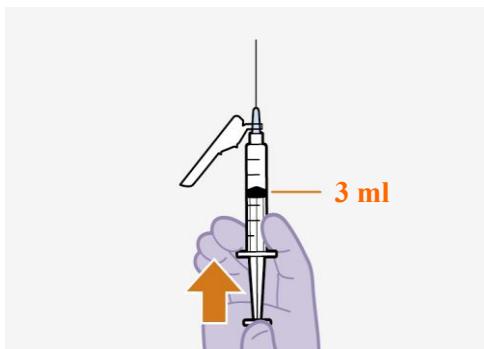
- Ventroglútea (recomendada)
- Dorsoglútea (cuadrante superior externo)

Nota: Sólo para uso intramuscular glúteo.
No lo inyecte por vía intravenosa.

16. Retire el capuchón



- Pliegue hacia abajo el protector de la aguja.
- Retire del capuchón de la aguja.

17. Deseche el líquido sobrante

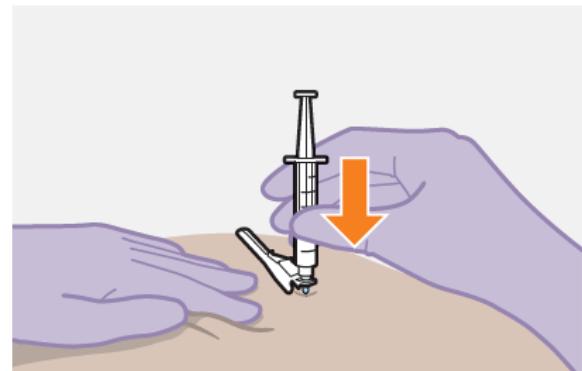
- Sujete la jeringa con la aguja apuntando hacia arriba. Presione el émbolo hasta la dosis de 3 ml para eliminar el exceso de líquido y cualquier burbuja de aire.

Nota: Limpie la zona de inyección con una toallita impregnada en alcohol. Deje que la piel se seque al aire antes de continuar.

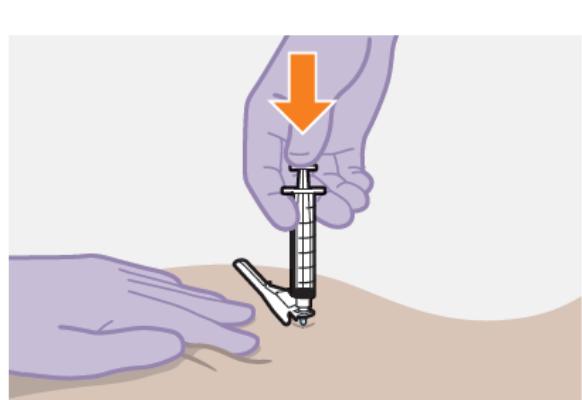
18. Estire la piel

Utilice la técnica de inyección en Z para minimizar el goteo de medicamento en el lugar de inyección.

- Estire la piel que cubre el lugar de inyección, desplazándola aproximadamente unos 2,5 cm (1 pulgada).
- Manténgala sujetada en esta posición para la inyección.

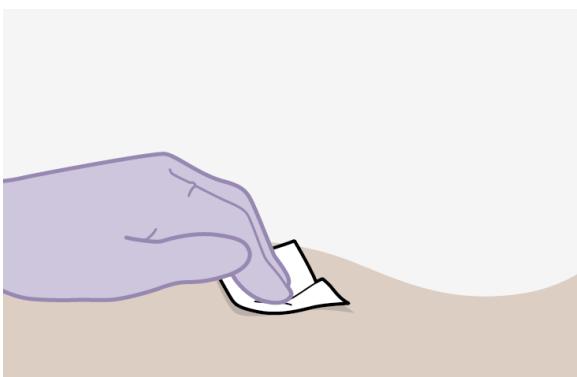
19. Inserte la aguja

- Inserte la aguja por completo, o en la medida necesaria para llegar al músculo.

20. Inyecte la dosis

- Mantenga la piel estirada y presione el émbolo lentamente hasta el fondo.
- Asegúrese de que la jeringa quede vacía.
- Retire la aguja e inmediatamente suelte la piel estirada.

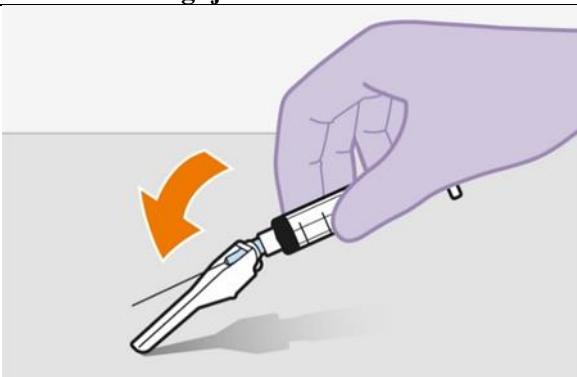
21. Examine el lugar de inyección



- Aplique presión en el lugar de inyección utilizando una gasa.
- Si sangra, se puede utilizar un pequeño apósito.

■ **No masajee la zona.**

22. Cubra la aguja

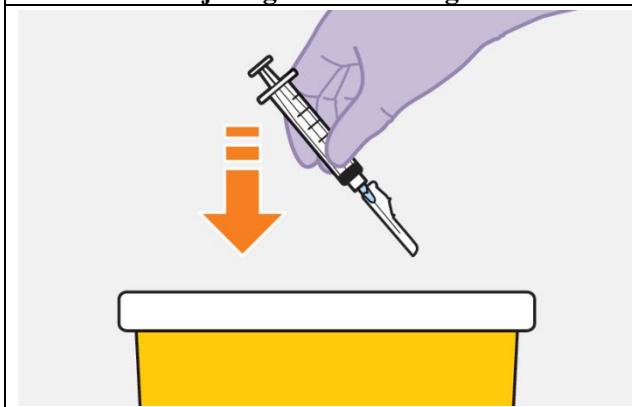


- Pliegue el protector de la aguja sobre ésta.
- Utilice una superficie dura para aplicar presión y fijar el protector de la aguja correctamente.
- El protector de la aguja hará click cuando se bloquee.



Tras la inyección

23. Deseche la jeringa de forma segura



- Deseche las agujas, jeringas, viales y adaptadores de viales usados, de acuerdo con la normativa local de salud y seguridad.

Repita para el segundo medicamento	 <p>Repita todos los pasos para el segundo medicamento</p>	Si aún no ha inyectado ambos medicamentos, siga los pasos de preparación e inyección para la rilpivirina, que tiene sus propias instrucciones de uso.
Preguntas y respuestas		
1. ¿Cuánto tiempo puede permanecer el medicamento en la jeringa?		
<p>Una vez que la suspensión se ha cargado en la jeringa, la inyección debe utilizarse inmediatamente, desde un punto de vista microbiológico.</p>		
<p>Se ha demostrado estabilidad química y física en uso durante 2 horas a 25° C.</p>		
2. ¿Por qué se inyecta aire en el vial?		
<p>Inyectar 1 ml de aire en el vial facilita la extracción de la dosis con la jeringa.</p>		
<p>Sin el aire, parte del líquido puede retornar al vial sin querer, dejando menos de lo previsto en la jeringa.</p>		
3. ¿Importa el orden en que administre los medicamentos?		
<p>No, el orden no es importante.</p>		
4. Si el envase se ha conservado en nevera, ¿es seguro atemperar el vial de manera rápida para alcanzar la temperatura ambiente?		
<p>Lo mejor es dejar que el vial alcance la temperatura ambiente de manera natural. No obstante, puede usar el calor de sus manos para acelerar el tiempo de atemperación.</p>		
<p>No utilice ningún otro método de calentamiento.</p>		
5. ¿Por qué se recomienda la administración en la zona ventroglútea?		
<p>Se recomienda la administración en la zona ventroglútea, en el músculo glúteo medio, porque está más alejada de los principales nervios y vasos sanguíneos. También es aceptable la administración en la zona dorsoglútea, en el músculo glúteo mayor, si así lo prefiere el profesional sanitario. La inyección no se debe administrar en ninguna otra zona.</p>		

Prospecto: información para el paciente

Vocabria 30 mg comprimidos recubiertos con película cabotegravir

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Vocabria y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Vocabria
3. Cómo tomar Vocabria
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Vocabria
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Vocabria y para qué se utiliza

Vocabria comprimidos contiene cabotegravir como principio activo. Cabotegravir pertenece a un grupo de medicamentos antirretrovirales llamados *inhibidores de la integrasa (INI)*.

Vocabria comprimidos se usa para tratar la infección por el VIH (Virus de la Inmunodeficiencia Humana) en adultos y adolescentes (de al menos 12 años de edad y con un peso de al menos 35 kg), que también están tomando otro medicamento antirretroviral llamado rilpivirina y cuya infección por el VIH-1 está bajo control.

Los comprimidos de Vocabria no curan la infección por el VIH; mantienen la cantidad de virus en su organismo en un nivel bajo. Esto ayuda a mantener el número de células CD4+ en la sangre. Las células CD4+ son un tipo de glóbulos blancos que son importantes para ayudar a su cuerpo a combatir las infecciones.

Su médico puede aconsejarle que tome Vocabria comprimidos antes de que le administren Vocabria inyectable por primera vez.

Si ya se le está administrando Vocabria inyectable, pero usted no puede recibir su inyección, su médico también le puede recomendar que en su lugar tome Vocabria comprimidos, hasta que pueda recibir la inyección de nuevo.

Los comprimidos de Vocabria siempre se administran en combinación con otro medicamento antirretroviral llamado *rilpivirina comprimidos* para tratar la infección por el VIH. Vocabria y rilpivirina comprimidos reemplazarán sus medicamentos antirretrovirales actuales. Consulte el prospecto de rilpivirina para más información sobre ese medicamento.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Vocabria

No tome Vocabria comprimidos

- si alguna vez ha desarrollado una erupción cutánea grave, descamación de la piel, ampollas y/o llagas en la boca.
- si es **alérgico (hipersensible)** a cabotegravir o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si está tomando alguno de estos medicamentos ya que podrían afectar al modo en que Vocabria funciona:
 - **carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, fenobarbital** (medicamentos para tratar la epilepsia y prevenir las convulsiones)
 - **rifampicina o rifapentina** (medicamentos para tratar algunas infecciones bacterianas, como la tuberculosis).

➔ Si piensa que esto le afecta, **informe a su médico**.

Advertencias y precauciones

Reacción cutánea grave

Se han notificado muy raramente reacciones cutáneas graves, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidémica tóxica, en asociación con Vocabria. Si nota alguno de los síntomas relacionados con estas reacciones cutáneas graves, deje de tomar Vocabria y busque atención médica inmediatamente.

➔ **Lea la información** de la sección 4 de este prospecto (“Posibles efectos adversos”).

Reacción alérgica

Vocabria contiene cabotegravir, que es un inhibidor de la integrasa. Los inhibidores de la integrasa, incluido cabotegravir, pueden causar una reacción alérgica grave conocida como *reacción de hipersensibilidad*. Necesita conocer cuáles son los signos y síntomas importantes a los que debe prestar atención mientras está tomando Vocabria.

➔ **Lea la información** en la sección 4 de este prospecto.

Problemas hepáticos que incluyen hepatitis B y/o C

Informe a su médico si tiene o ha tenido problemas hepáticos, incluyendo hepatitis B y/o C. Su médico evaluará la gravedad de su enfermedad del hígado antes de decidir si puede tomar Vocabria.

Esté atento a los síntomas importantes

Algunas personas que toman medicamentos para la infección por el VIH desarrollan otros trastornos, que pueden ser graves.

Necesita conocer los signos y síntomas importantes a los que debe prestar atención mientras está siendo tratado con Vocabria. Estos incluyen:

- síntomas de infección
- síntomas de daño hepático

➔ **Lea la información** en la sección 4 de este prospecto (“Posibles efectos adversos”).

Si usted tiene síntomas de infección o daño hepático:

➔ **Informe a su médico inmediatamente.** No tome otros medicamentos para la infección si no se lo aconseja su médico.

Niños y adolescentes

Este medicamento no se debe usar en niños menores de 12 años o adolescentes con un peso inferior a 35 kg, ya que no se ha estudiado en estos pacientes.

Otros medicamentos y Vocabria comprimidos

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento incluyendo otros medicamentos adquiridos sin receta.

Vocabria no se debe tomar con otros medicamentos (ver ‘No tome Vocabria comprimidos’ anteriormente en la sección 2).

Algunos medicamentos pueden afectar al funcionamiento de Vocabria o aumentar la probabilidad de que sufra **efectos adversos**. Vocabria también puede afectar al modo en que otros medicamentos funcionan.

Informe a su médico si usted está tomando alguno de los medicamentos de la siguiente lista:

- **medicamentos llamados antiácidos, para tratar la indigestión y la acidez estomacal.** Los antiácidos pueden evitar que los comprimidos de Vocabria se absorban en su organismo.
No tome estos medicamentos en las 2 horas anteriores a tomar Vocabria o hasta al menos 4 horas después de tomarlo.
- **rifabutina** (para tratar algunas infecciones bacterianas, como la tuberculosis).

➔ **Informe a su médico o farmacéutico** si está tomando cualquiera de estos. Su médico puede decidir que necesita controles adicionales.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada:

➔ **Consulte a su médico** antes de tomar Vocabria comprimidos.

Embarazo

- **Vocabria no está recomendado durante el embarazo.** Si es necesario, su médico considerará el beneficio para usted y el riesgo para su bebé de tomar Vocabria mientras está embarazada. Si está planeando quedarse embarazada, **hable previamente con su médico**
- Si se ha quedado embarazada, no deje de tomar Vocabria sin consultar a su médico.

Lactancia

No se recomienda que las mujeres que conviven con el VIH den el pecho porque la infección por VIH puede transmitirse al bebé a través de la leche materna.

Se desconoce si los componentes de Vocabria comprimidos pueden pasar a la leche materna.

Si está dando el pecho o piensa en dar el pecho, **debe consultar con su médico lo antes posible**.

Conducción y uso de máquinas

Vocabria puede hacer que se sienta mareado y tener otros efectos adversos que le hagan estar menos atento.

➔ **No conduzca ni maneje maquinaria** a menos que esté seguro de que no le afecta.

Información importante sobre algunos de los componentes de Vocabria

Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo tomar Vocabria

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte con su médico o farmacéutico.

Vocabria comprimidos se debe tomar siempre junto con otro medicamento frente al VIH (rilpivirina comprimidos). También debe seguir cuidadosamente las instrucciones de rilpivirina. El prospecto se proporciona en la caja de rilpivirina.

Pauta de dosificación de Vocabria comprimidos previa a la pauta de inyecciones mensual

Qué medicamento	Cuándo		
	Mes 1 (al menos 28 días)	Mes 2 (tras un mes de comprimidos)	Mes 3 en adelante
Vocabria	Comprimido de 30 mg una vez al día	Inyección de 600 mg	Inyección de 400 mg cada mes
Rilpivirina	Comprimido de 25 mg una vez al día	Inyección de 900 mg	Inyección de 600 mg cada mes

Pauta de dosificación de Vocabria comprimidos previa a la pauta de inyecciones cada 2 meses

Qué medicamento	Cuándo		
	Mes 1 (al menos 28 días)	Mes 2 y mes 3 (tras un mes de comprimidos)	Mes 5 en adelante
Vocabria	Comprimido de 30 mg una vez al día	Inyección de 600 mg	Inyección de 600 mg cada 2 meses
Rilpivirina	Comprimido de 25 mg una vez al día	Inyección de 900 mg	Inyección de 900 mg cada 2 meses

Cuando usted comience el tratamiento con Vocabria, usted y su médico pueden decidir iniciar el tratamiento con Vocabria comprimidos u optar directamente por las inyecciones de Vocabria. Si deciden iniciar el tratamiento con los comprimidos, su médico le dirá:

- que tome un comprimido de Vocabria 30 mg y un comprimido de rilpivirina 25 mg, una vez al día, durante aproximadamente **un mes**
- después, recibirá las **inyecciones de manera mensual o cada 2 meses**.

El primer mes de comprimidos de Vocabria y rilpivirina se denomina periodo de **inducción oral**. Permitirá a su médico evaluar si es apropiado pasar a las inyecciones.

Cómo tomar los comprimidos

Los comprimidos de Vocabria se deben ingerir con un poco de agua.

Vocabria se puede tomar con o sin comida. No obstante, cuando Vocabria se toma a la vez que rilpivirina, ambos comprimidos se deben tomar con comida.

Si no puede recibir su inyección de Vocabria

Si piensa que no va a poder recibir su inyección de Vocabria, su médico puede recomendarle que tome Vocabria comprimidos u otro tratamiento para el VIH en su lugar, hasta que pueda volver a recibir su inyección de nuevo.

Medicamentos antiácidos

Los antiácidos, para tratar la **indigestión** y la **acidez estomacal**, pueden evitar que los comprimidos de Vocabria se absorban en su organismo y hacerlo menos eficaz.

No tome un antiácido en las dos horas anteriores a tomar Vocabria o hasta al menos 4 horas después de tomarlo. Hable con su médico para obtener más información sobre cómo tomar medicamentos para reducir la acidez (antiácidos) con Vocabria comprimidos.

Si toma más Vocabria del que debe

Si toma demasiados comprimidos de Vocabria, **contacte con su médico o farmacéutico para que le aconsejen**. Si es posible, muéstrelas el frasco de comprimidos de Vocabria.

Si olvidó tomar Vocabria

Si han pasado menos de 12 horas de la hora a la que normalmente toma Vocabria, tome el comprimido olvidado tan pronto como sea posible. Si han transcurrido más de 12 horas, omita esa dosis y tome la siguiente dosis como de costumbre.

➔ **No tome una dosis doble** para compensar las dosis olvidadas.

Si vomita menos de 4 horas después de tomar Vocabria, tome otro comprimido. Si vomita más de 4 horas después de tomar Vocabria, no es necesario que tome otro comprimido hasta la siguiente dosis programada.

No deje de tomar Vocabria sin el consejo de su médico.

Continúe tomando Vocabria tanto tiempo como le recomienda su médico. No lo deje a menos que su médico se lo indique.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

Deje de tomar Vocabria y busque atención médica inmediatamente si nota alguno de los siguientes síntomas:

- manchas rojizas no elevadas, en forma de diana o circulares en el tronco, a menudo con ampollas en el centro, descamación de la piel, llagas en la boca, garganta, nariz, genitales y ojos. Estas erupciones cutáneas graves pueden ir precedidas de fiebre y síntomas similares a los de la gripe (síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica). Estas reacciones cutáneas graves son muy raras (pueden afectar **hasta 1 de cada 10 000** personas).

Reacciones alérgicas

Vocabria contiene cabotegravir, que es un inhibidor de la integrasa. Los inhibidores de la integrasa, incluido cabotegravir, pueden causar una reacción alérgica grave conocida como reacción de

hipersensibilidad. Estas reacciones de hipersensibilidad son poco frecuentes (pueden afectar **hasta 1 de cada 100** personas).

Si padece alguno de los siguientes síntomas:

- reacción cutánea (*erupción, habón*)
- temperatura elevada (*fiebre*)
- falta de energía (*fatiga*)
- hinchazón, en ocasiones de la cara o boca (*angioedema*), que causa dificultad para respirar
- dolores musculares o articulares.

➔ **Acuda al médico de inmediato.** Su médico puede considerar necesario realizar pruebas para controlar su hígado, riñones o sangre y puede que le indique que deje de tomar Vocabria.

Efectos adversos muy frecuentes

Estos pueden afectar a **más de 1 de cada 10** personas:

- dolor de cabeza
- sensación de calor (*pirexia*).

Efectos adversos frecuentes

Estos pueden afectar **hasta 1 de cada 10** personas:

- depresión
- ansiedad
- sueños anormales
- dificultad para dormir (*insomnio*)
- mareos
- náuseas
- vómitos
- dolor de estómago (*dolor abdominal*)
- gases (*flatulencia*)
- diarrea
- erupción
- dolor muscular (*mialgia*)
- falta de energía (*fatiga*)
- sensación de debilidad (*astenia*)
- malestar general
- aumento de peso.

Efectos adversos poco frecuentes

Estos pueden afectar **hasta 1 de cada 100** personas:

- intento de suicidio y pensamientos suicidas (especialmente en pacientes que anteriormente han tenido depresión o problemas de salud mental)
- reacción alérgica (*hipersensibilidad*)
- habón (*urticaria*)
- hinchazón, en ocasiones de la cara o boca (*angioedema*), que causa dificultad para respirar
- sensación de somnolencia
- daño hepático (los signos pueden incluir coloración amarillenta de la piel y del blanco de los ojos, pérdida de apetito, picor, sensibilidad estomacal, heces de color claro u orina anormalmente oscura)
- cambios en marcadores hepáticos en los análisis de sangre (aumento de las *transaminasas* o aumento de la *bilirrubina*).

Otros efectos adversos que pueden aparecer en análisis de sangre

- un incremento de lipasas (una sustancia producida por el páncreas).

Otros posibles efectos adversos

Las personas que toman tratamiento frente al VIH con Vocabria y rilpivirina pueden tener otros efectos adversos.

Pancreatitis

Si tiene dolor intenso en el abdomen (barriga), esto puede deberse a una inflamación del páncreas (pancreatitis).

➔ **Informe a su médico**, especialmente si el dolor se extiende y empeora.

Síntomas de infección e inflamación

Las personas con infección avanzada por el VIH (SIDA) tienen un sistema inmunitario debilitado y son más propensas a desarrollar infecciones graves (*infecciones oportunistas*). Cuando comienzan el tratamiento, el sistema inmunitario se fortalece, por lo que el cuerpo comienza a combatir estas infecciones.

Se pueden desarrollar síntomas de infección e inflamación, causados por:

- infecciones antiguas latentes que vuelven a aparecer a medida que el cuerpo las combate
- el sistema inmunológico ataca tejidos sanos (*trastornos autoinmunes*).

Los síntomas de los trastornos autoinmunes pueden aparecer muchos meses después de que empiece a tomar medicamentos para tratar la infección por el VIH.

Los síntomas pueden incluir:

- **debilidad muscular y/o dolor muscular**
- **dolor o hinchazón de las articulaciones**
- **debilidad** que comienza en las manos y los pies y asciende hacia el tronco del cuerpo
- **palpitaciones o temblores**
- **hiperactividad** (excesiva inquietud y movimiento).

Si tiene algún síntoma de infección e inflamación o si nota alguno de los síntomas anteriores:

➔ **Informe a su médico inmediatamente.** No tome otros medicamentos para la infección sin consultar antes con su médico.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Vocabria

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y el frasco después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Vocabria

- El principio activo es cabotegravir. Cada comprimido contiene 30 mg de cabotegravir.

Los demás componentes son:

Núcleo del comprimido

Lactosa monohidrato
Celulosa microcristalina (E460)
Hipromelosa (E464)
Carboximetilalmidón sódico
Esterato de magnesio

Recubrimiento del comprimido

Hipromelosa (E464)
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol (E1521)

Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos con película de Vocabria son blancos, ovalados, grabados con 'SV CTV' en una cara.

Los comprimidos recubiertos con película se presentan en frascos cerrados con cierre a prueba de niños.

Cada frasco contiene 30 comprimidos recubiertos con película.

Titular de la autorización de comercialización

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Países Bajos

Responsable de la fabricación

Glaxo Wellcome, S.A.
Avda. Extremadura, 3
09400 Aranda de Duero (Burgos)
España

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien
ViiV Healthcare srl/bv
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Lietuva
ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

България
ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg
ViiV Healthcare srl/bv
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Česká republika
GlaxoSmithKline, s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Danmark
GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf.: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Deutschland
ViiV Healthcare GmbH
Tel.: + 49 (0)89 203 0038-10
viv.med.info@vivhealthcare.com

Eesti
ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα
GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España
Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.
Tel: + 34 900 923 501
es-ci@vivhealthcare.com

France
ViiV Healthcare SAS
Tél.: + 33 (0)1 39 17 69 69
Infomed@vivhealthcare.com

Hrvatska
ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland
Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia
ViiV Healthcare S.r.l
Tel: + 39 (0)45 7741600

Κόπρος
ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

Magyarország
ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Malta
ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Nederland
ViiV Healthcare BV
Tel: + 31 (0) 33 2081199

Norge
GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich
GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Polska
GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

Portugal
VIIHIV HEALTHCARE, UNIPESSOAL, LDA
Tel: + 351 21 094 08 01
viv.pt@vivhealthcare.com

România
ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Slovenija
ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika
ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland
GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

Sverige
GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Fecha de la última revisión de este prospecto: <{MM/AAAA}>.

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>