



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
Las Malvinas son argentinas

**Disposición**

**Número:** DI-2022-3619-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Miércoles 11 de Mayo de 2022

**Referencia:** 1-0047-2001-000709-21-8

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000709-21-8 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A. en representación de VIIV HEALTHCARE UK LIMITED solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4° de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas competentes del INAME.

Que el Plan de Gestión de Riesgo, de acuerdo al documento PLAN DE GESTIÓN DE

RIESGO\_VERSION02.PDF / 0 - 25/03/2022 16:32:03 PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO\_VERSION03.PDF / 0 - 25/03/2022 16:32:03 agregado por el recurrente, se encuentra aprobado por la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos del Instituto Nacional de Medicamentos mediante el expediente nro. EX 2021-101200042-APN-DGA#ANMAT .

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º: Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial VOCABRIA y nombre/s genérico/s CABOTEGRAVIR, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el certificado de inscripción, según lo solicitado por la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A. , representante del laboratorio VIIV HEALTHCARE UK LIMITED.

ARTICULO 2º: Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION02.PDF / 0 - 25/03/2022 16:32:03, INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION03.PDF / 0 - 25/03/2022 16:32:03, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION02.PDF / 0 - 25/03/2022 16:32:03, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION03.PDF / 0 - 25/03/2022 16:32:03, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION02.PDF / 0 - 25/03/2022 16:32:03, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION03.PDF / 0 - 25/03/2022 16:32:03, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION02.PDF / 0 - 25/03/2022 16:32:03, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION03.PDF / 0 - 25/03/2022 16:32:03.

ARTICULO 3º: En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 4º: Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción.

ARTICULO 5º: Establécese que la firma VIIV HEALTHCARE UK LIMITED representada por

GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A. deberá cumplir con el informe periódico del Plan de Gestión de Riesgo aprobado por la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos del Instituto Nacional de Medicamentos.

ARTICULO 6º: En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 7º: La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 8º: Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-2001-000709-21-8

rl

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo  
Date: 2022.05.11 16:28:51 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres  
Administrador Nacional  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

### VOCABRIA CABOTEGRAVIR 30 mg Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada

Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Usted puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera tener. Vea la parte final de la Sección 4 para información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

**Lea la totalidad de este prospecto cuidadosamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto. Usted puede necesitar leerlo nuevamente.
- Si tiene alguna otra pregunta, consulte a su médico.
- Este medicamento ha sido recetado solamente para usted. No debe dárselo a otras personas. Puede perjudicarles, aún cuando sus síntomas de enfermedad sean los mismos que los suyos.
- Si experimenta algún efecto adverso, hable con su médico. Esto incluye cualquier efecto adverso posible no listado en este prospecto. (Ver "Contenido del prospecto –punto 4").

#### Contenido del prospecto

1. Qué es VOCABRIA y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de tomar VOCABRIA comprimidos
3. Cómo tomar VOCABRIA comprimidos
4. Posibles efectos adversos
5. Como conservar VOCABRIA comprimidos
6. Contenido del envase e información adicional
7. Leyendas finales

#### 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 desde los 18 años de edad y mayores, 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 glóbulo blanco que son importantes para ayudar a su cuerpo a combatir las infecciones.

Su médico le indicará que tome VOCABRIA comprimidos antes de que le administren VOCABRIA inyectable por primera vez.

Si ya le están 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 comprimido reemplazarán sus medicamentos antirretrovirales actuales. Consulte el prospecto de rilpivirina para más información sobre ese medicamento.

## 2. Qué necesita saber antes de tomar VOCABRIA

### No tome VOCABRIA comprimidos:

- 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 cree que algo de esto le afecta, **informe a su médico**.

### Advertencias y precauciones

#### Reacción alérgica

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

→ **Lea la información** en 'Otros posibles efectos adversos' 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.

Usted necesita conocer los signos y síntomas importantes a los que debe prestar atención mientras está tomando 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.

#### Proteja a otras personas

La infección por el VIH se transmite por contacto sexual con alguien que tenga la infección, o por la transferencia de sangre infectada (por ejemplo, por compartir agujas). Mientras esté recibiendo este medicamento aún puede transmitir el VIH, aunque el tratamiento antirretroviral eficaz reduzca el riesgo. Consulte a su médico sobre qué precauciones son necesarias para evitar infectar a otras personas.

#### Niños y adolescentes

Este medicamento no se debe utilizar en niños o adolescentes menores de 18 años de edad, 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 de 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 quedar 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 quedar embarazada, **hable previamente con su médico**
- Si ha quedado embarazada, no deje de tomar VOCABRIA sin consultar a su médico.

Se solicita a las mujeres que queden embarazadas durante el tratamiento con VOCABRIA comunicarse con GlaxoSmithKline al teléfono 0800 220 4752.

#### **Lactancia**

**Las mujeres VIH positivas no deben amamantar**, porque la infección por el VIH puede ser transmitida al bebé a través de la leche materna.

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

Si usted está amamantando o está pensando en amamantar:

→ **Consulte a su médico de inmediato.**

Se solicita a las mujeres que estén en período de lactancia durante el tratamiento con VOCABRIA comunicarse con GlaxoSmithKline al teléfono 0800 220 4752.

#### **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 alguno de los componentes de VOCABRIA

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

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

### 3. Cómo tomar VOCABRIA

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

VOCABRIA comprimidos se debe tomar siempre junto con otro medicamento para el 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                             |   |                              |
|-----------------|------------------------------------|---|------------------------------|
|                 | Durante Mes 1 (al menos 28 días)   | En el Mes 2, después de 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)           | En el Mes 2 y Mes 3 después de 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,**

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 mensuales o cada 2 meses**.

El primer mes se denomina periodo de **dosificación inicial 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 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 el comprimido de 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 a su médico o farmacéutico para que le aconsejen**. Si es posible, muéstreles 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 recomiende su médico. No lo deje a menos que su médico se lo aconseje.

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

## **4. Posibles efectos adversos**

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

### **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:

- 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 los análisis de sangre**

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

#### **Otros posibles efectos adversos**

Las personas que toman VOCABRIA y rilpivirina para tratamiento del VIH pueden tener otros efectos adversos.

#### **Reacciones alérgicas**

VOCABRIA contiene cabotegravir, que es un inhibidor de la integrasa. A pesar de que no se ha observado con VOCABRIA, otros inhibidores de la integrasa pueden causar una reacción alérgica grave conocida como reacción de hipersensibilidad.

Si tiene alguno de los siguientes síntomas:

- erupción cutánea
- 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.

#### **Pancreatitis**

Si tiene dolor intenso en el abdomen, 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 inmune debilitado y son más propensas a desarrollar infecciones graves (*infecciones oportunistas*). Cuando comienzan el tratamiento, el sistema inmune 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 usted 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 a su médico.

#### **Informe de efectos adversos**

Si usted padece efectos adversos, consulte a su médico. Esto incluye posibles efectos adversos no listados en este prospecto.

Para reportar efectos adversos puede comunicarse con GlaxoSmithKline Argentina S.A. al teléfono 0800 220 4752.

Al informar los efectos adversos usted puede ayudar a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

#### **5. Como conservar VOCABRIA**

Conservar a temperatura no superior a los 30 °C.

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

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

No tire los medicamentos por los desagües ni con los residuos domiciliarios. Pregunte a su farmacéutico cómo tirar los medicamentos que ya no utilice. Estas medidas ayudarán 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 lactosa monohidrato, celulosa microcristalina (E460), hipromelosa (E464), carboximetilalmidón sódico, estearato de magnesio, hipromelosa (E464), dióxido de titanio (E171), macrogol (E1521)

Envase por 30 comprimidos recubiertos.

LIBRE DE GLUTEN

#### **7. Leyendas finales**

Este folleto resume la información más importante de VOCABRIA, para mayor información y ante cualquier duda CONSULTE A SU MÉDICO. Mantenga este medicamento fuera del alcance de los niños.

No use este medicamento si la etiqueta o el envase está dañado.

Usted puede tomar VOCABRIA hasta el último día del mes indicado en el envase. No tome VOCABRIA luego de la fecha de vencimiento.

Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA.**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° XXXXX.

Directora Técnica: M. Fabiana Vitale - Farmacéutica.

Establecimiento elaborador: Glaxo Operations UK Ltd., Priory Street, Ware, Hertfordshire SG12 0DJ, Inglaterra.

Establecimiento acondicionador primario y secundario: Glaxo Wellcome S.A., Avenida Extremadura 3, 09400, Aranda de Duero, Burgos, España.

Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.** - Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A GlaxoSmithKline Argentina S.A. – 0800 220 4752 o alternativamente al (011) 4725-8900.

SmPC EMEA EMEA/H/C/004976

Fecha de última revisión: .../.../.... Disp. N° ....

Las marcas son propiedad de o licenciadas al grupo de compañías ViiV Healthcare.  
© 20XX Grupo de compañías GSK o sus licenciantes.



SCASSERRA Claudia Alejandra  
CUIL 27221478520



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932



## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

### VOCABRIA CABOTEGRAVIR 600 mg Suspensión inyectable de liberación prolongada

Venta Bajo Receta Archivada

Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Usted puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera tener. Vea la parte final de la Sección 4 para información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

**Lea la totalidad de este prospecto cuidadosamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto. Usted puede necesitar leerlo nuevamente.
- Si tiene alguna otra pregunta, consulte a su médico.
- Si experimenta algún efecto adverso, hable con su médico. Esto incluye cualquier efecto adverso posible no listado en este prospecto. (Ver "Contenido del prospecto –punto 4").
- Si alguno de los efectos adversos se agrava, o si nota cualquier efecto adverso no listado en este prospecto, por favor informe a su médico o farmacéutico.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es VOCABRIA y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes que le administren VOCABRIA
3. Cómo se administra VOCABRIA
4. Posibles efectos adversos
5. Como conservar VOCABRIA
6. Contenido del envase e información adicional
7. Leyendas finales

#### 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 desde los 18 años de edad y mayores, 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 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 que le administren VOCABRIA

**No reciba VOCABRIA inyectable:**

- 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 cree que algo de esto le afecta, **informe a su médico**.

### **Advertencias y precauciones**

#### **Reacción alérgica**

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

→ **Lea la información** en 'Otros posibles efectos adversos' 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 recibir VOCABRIA.

#### **Esté atento a los síntomas importantes**

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

Usted 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.

#### **Proteja a otras personas**

La infección por el VIH se transmite por contacto sexual con alguien que tenga la infección, o por la transferencia de sangre infectada (por ejemplo, por compartir agujas). Mientras esté recibiendo este medicamento aún puede transmitir el VIH, aunque el tratamiento antirretroviral eficaz reduzca el riesgo. Consulte a su médico sobre qué precauciones son necesarias para evitar infectar a otras personas.

### **Niños y adolescentes**

Este medicamento no se debe utilizar en niños o adolescentes menores de 18 años de edad, 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 quedar 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 quedar embarazada, **hable previamente con su médico**
- Si ha quedado embarazada, no deje de asistir a sus citas para recibir la inyección de VOCABRIA sin consultar a su médico.

Se solicita a las mujeres que queden embarazadas durante el tratamiento con VOCABRIA comunicarse con GlaxoSmithKline al teléfono 0800 220 4752.

#### **Lactancia**

**Las mujeres infectadas por VIH no deben amamantar**, porque la infección por el VIH puede ser transmitida 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 usted está amamantando o está pensando en amamantar:

→ **Consulte a su médico de inmediato.**

Se solicita a las mujeres que estén en período de lactancia durante el tratamiento con VOCABRIA comunicarse con GlaxoSmithKline al teléfono 0800 220 4752.

#### **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.

### 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 comience el tratamiento** con VOCABRIA,

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** (al menos 28 días)
- después, recibirá las **inyecciones mensuales o cada 2 meses**.

Este primer mes se denomina periodo de **dosificación inicial oral**. Permitirá a su médico evaluar si es apropiado pasar a las inyecciones.

Pauta de inyección mensual

| Qué medicamento | Cuándo                             |   |                              |
|-----------------|------------------------------------|---|------------------------------|
|                 | Durante Mes 1 (al menos 28 días)   | En el Mes 2, después de 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 inyección cada 2 meses

| Qué medicamento | Cuándo                             |  |                                  |
|-----------------|------------------------------------|--|----------------------------------|
|                 | Mes 1 (al menos 28 días)           | En el Mes 2 y Mes 3 después de 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 |

### **Si omite una inyección de VOCABRIA**

→ **Contacte a 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 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 aconseje. 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 con todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

### **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, estas fueron generalmente de leves a moderados y se volvieron menos frecuentes con el tiempo. Los síntomas pueden incluir:
  - muy frecuentes: dolor y malestar, una masa o bulto endurecido
  - frecuentes: enrojecimiento, picor, hinchazón, hematomas, calor o decoloración, que pueden incluir acumulación de sangre debajo de la piel
  - poco frecuentes: entumecimiento, sangrado leve, absceso (acumulación de pus) o celulitis (calor, hinchazón o enrojecimiento).
- 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:

- 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*).

#### **Otros efectos adversos que pueden aparecer en los análisis de sangre**

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

#### **Otros posibles efectos adversos**

Las personas que reciben VOCABRIA y rilpivirina para el tratamiento del VIH pueden tener otros efectos adversos.

#### **Reacciones alérgicas**

VOCABRIA contiene cabotegravir, que es un inhibidor de la integrasa. A pesar de que no se ha observado con VOCABRIA, otros inhibidores de la integrasa pueden causar una reacción alérgica grave conocida como reacción de hipersensibilidad.

Si tiene alguno de los siguientes síntomas:

- erupción cutánea
- 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.

#### **Pancreatitis**

Si tiene dolor intenso en el abdomen, 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 inmune debilitado y son más propensas a desarrollar infecciones graves (*infecciones oportunistas*). Cuando comienzan el tratamiento, el sistema inmune 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 usted tiene algún síntoma de infección:**

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

**Informe de efectos adversos**

Si usted padece efectos adversos, consulte a su médico. Esto incluye posibles efectos adversos no listados en este prospecto.

Para reportar efectos adversos puede comunicarse con GlaxoSmithKline Argentina S.A. al teléfono 0800 220 4752.

Al informar los efectos adversos usted puede ayudar a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

**5. Como conservar VOCABRIA**

Conservar a temperatura no superior a los 30 °C. No congelar.

Medicamento en suspensión en la 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.

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

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

No tire los medicamentos por los desagües ni con los residuos domiciliarios. Pregunte a su farmacéutico cómo tirar los medicamentos que ya no utilice. Estas medidas ayudarán a proteger el medio ambiente.

**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 inyectable.

Envase conteniendo un vial. El envase también contiene 1 jeringa, 1 adaptador del vial y 1 aguja para la inyección.

**7. Leyendas finales**

Este folleto resume la información más importante de VOCABRIA, para mayor información y ante cualquier duda CONSULTE A SU MÉDICO. Mantenga este medicamento fuera del alcance de los niños.

No use este medicamento si la etiqueta o el envase está dañado.

Usted puede usar VOCABRIA hasta el último día del mes indicado en el envase. No use VOCABRIA luego de la fecha de vencimiento.

Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA.**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° XXXXX.

Directora Técnica: M. Fabiana Vitale - Farmacéutica.

Establecimiento elaborador: Glaxo Operations UK Limited, Harmire Road, Barnard Castle, Country Durham DL12 8DT, Inglaterra.

Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.** - Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A GlaxoSmithKline Argentina S.A. – 0800 220 4752 o alternativamente al (011) 4725-8900.

EMA H/C/004976/0000

Fecha de última revisión: .../.../.... Disp. N° ....

Las marcas son propiedad de o licenciadas al grupo de compañías ViiV Healthcare.

© 20XX Grupo de compañías GSK o sus licenciantes.



SCASSERRA Claudia Alejandra  
CUIL 27221478520



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932



**VOCABRIA**  
**CABOTEGRAVIR 30 mg**  
**Comprimidos recubiertos**  
**Administración oral**

Venta Bajo Receta Archivada

**FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA**

Cada comprimido recubierto de VOCABRIA contiene: Cabotegravir sódico micronizado 31,62 mg (equivalente a 30 mg de Cabotegravir); Lactosa Monohidrato 163,59 mg; Hipromelosa 25,20 mg; Glicolato de almidón sódico 41,00 mg; Celulosa microcristalina 233,59 mg; Estearato de magnesio 5,00 mg; Hipromelosa (E464) 9,45 mg; Dióxido de titanio (E171) 4,50 mg; Macrogol (E1521) 1,05 mg.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Antiviral para uso sistémico, inhibidor de la integrasa. (Código ATC: J05AJ04).

**INDICACIONES**

VOCABRIA comprimidos está indicado, en combinación con rilpivirina comprimidos para el tratamiento de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana 1 (VIH-1) en adultos virológicamente suprimidos (ARN VIH-1 <50 copias/ml) en un tratamiento antirretroviral estable, sin fracaso virológico ni resistencia previa/actual a los inhibidores de la transcriptasa reversa (NNRTI, por sus siglas en inglés) ni a los inhibidores de la integrasa (INI) para:

- periodo inicial oral (tratamiento a corto plazo) para evaluar tolerabilidad de VOCABRIA y rilpivirina previo de la administración de cabotegravir inyectable de liberación prolongada más rilpivirina inyectable de liberación prolongada.
- terapia oral para adultos que no podrán recibir la dosis planificada de cabotegravir inyectable más rilpivirina inyectable.

**PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

**Propiedades farmacodinámicas**

Mecanismo de acción

Cabotegravir se une al sitio activo de la enzima integrasa VIH inhibiendo y bloqueando la transferencia de la cadena de ácido desoxirribonucleico (ADN) retroviral, que es esencial para el ciclo de replicación viral.

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% (CE<sub>50</sub>) de 0,22 nM en células mononucleares de sangre periférica (PBMCs, por sus siglas en inglés), 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 cepas aisladas clínicas 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<sub>50</sub> que oscilaron entre 0,02 nM y 1,06 nM para VIH-1. Los valores CE<sub>50</sub> de cabotegravir frente a tres cepas clínicas aisladas 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 antivirales*

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*

Cepas 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*. Durante el pasaje a lo largo de 112 días de la



cepa de laboratorio VIH-1 IIB no se observaron virus con un incremento de >10 veces en la CE<sub>50</sub> de cabotegravir. 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=3,6-8,4) e I162M (FC=2,8). Como se ha señalado 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 hasta el Día 56.

De entre los mutantes múltiples, el mayor FC se observó con 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 entre 5 y 10, son: 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 Viroológico Confirmado (CVF, por sus siglas en inglés) en el análisis agrupado de los estudios FLAIR y ATLAS fue bajo. En el análisis agrupado, hubo 7 CVF con cabotegravir más rilpivirina (7/591; 1,2%) y 7 CVF con el régimen antirretroviral actual (7/591; 1,2%). Los tres CVF con cabotegravir más rilpivirina en el estudio FLAIR que presentaron resistencias tenían VIH-1 Subtipo A1. Además, 2 de los 3 CVF 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 CVF 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 CVF en el estudio ATLAS tenían subtipos A, A1 y AG. Uno de los tres CVF presentaba en el momento del fracaso la mutación N155H asociada a resistencia a INI, con sensibilidad fenotípica a cabotegravir reducida. Los tres CVF 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 CVF, las mutaciones asociadas a resistencia a rilpivirina observadas en el momento del fracaso también se detectaron basalmente en ADN del VIH-1 en PBMC. El séptimo CVF (FLAIR) nunca llegó a recibir una inyección.

Las mutaciones asociadas a resistencia a cabotegravir inyectable de acción prolongada que se observaron en el análisis agrupado de los estudios ATLAS y FLAIR fueron G140R (n=1), Q148R (n=2), y N155H (n=1).

En el estudio ATLAS-2M, 10 sujetos cumplieron criterios de CVF hasta la Semana 48: 8 sujetos (1,5%) en el brazo de dosificación cada 8 semanas (Q8W) y 2 sujetos (0,4%) en el brazo de dosificación cada 4 semanas (Q4W). Ocho sujetos cumplieron los criterios de CVF a la Semana 24 o antes.

Basalmente, en el brazo Q8W, 5 sujetos tenían las mutaciones asociadas a resistencia a rilpivirina Y181Y/C + H221H/Y, Y188Y/F/H/L, Y188L, E138A o E138E/A y 1 sujeto presentaba la mutación de resistencia a cabotegravir, G140G/R (además de la citada Y188Y/F/H/L mutación asociada a resistencia a rilpivirina). En el momento del Fracaso Viroológico Sospechado (SVF, por sus siglas en inglés) en el brazo Q8W, 6 sujetos tenían mutaciones asociadas a resistencia a rilpivirina con 2 sujetos que tenían una adición de K101E y 1 sujeto que tenía una adición de E138E/K entre el momento basal y el SVF. El FC de rilpivirina era superior al *cut-off* clínico 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 INSTI, N155H (n=2); Q148R; Q148Q/R+N155N/H (n=2). La mutación INSTI, 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 sujetos del brazo Q8W osciló entre 0,6 y 9,1 para cabotegravir, 0,8 y 2,2 para dolutegravir y 0,8 y 1,7 para bictegravir.

En el momento basal, en el brazo Q4W, ningún sujeto tenía mutaciones asociadas a resistencia a rilpivirina o INSTI. Un sujeto tenía la mutación a NNRTI, G190Q, en combinación con el polimorfismo NNRTI, V189I. En el momento del SVF, un sujeto presentó las mutaciones K101E + M230L asociadas a resistencia a rilpivirina y el otro mantuvo las mutaciones G190Q + V198I NNRTI con la adición de V179V/I. Ambos sujetos mostraron una sensibilidad fenotípica reducida a rilpivirina. Ambos sujetos presentaron también mutaciones asociadas a resistencia a INSTI, Q148R + E138E/K o N155N/H en el momento del SVF y 1 sujeto presentó sensibilidad reducida a cabotegravir. Ninguno de los sujetos presentó la mutación INSTI, L74I. El FC para los sujetos del brazo Q4W osciló entre 1,8 y 4,6 para cabotegravir, 1,0 y 1,4 para dolutegravir y 1,1 y 1,5 para bictegravir.

#### Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de VOCABRIA más rilpivirina se ha evaluado en dos estudios en Fase III aleatorizados, multicéntricos, con control activo, de brazos paralelos, abiertos, de no inferioridad, FLAIR (estudio 201584) y ATLAS (estudio 201585). El análisis de la variable principal se llevó a cabo después de que todos los sujetos completaran su visita en la Semana 48 o interrumpieran el estudio prematuramente.

#### *Pacientes con supresión virológica (en régimen previo basado en dolutegravir durante 20 semanas)*

En el estudio FLAIR, 629 sujetos infectados por el VIH-1, sin tratamiento antirretroviral previo (ART, por sus siglas en inglés), recibieron un régimen que contenía un inhibidor de transferencia de hebras de la integrasa de dolutegravir (INSTI, por sus siglas en inglés) (dolutegravir/abacavir/lamivudina o dolutegravir más otros dos inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa si los pacientes eran positivos para HLA-B\*5701) durante 20 semanas. Los sujetos con supresión virológica (ARN VIH-1 <50 copias por ml, n=566) se aleatorizaron (1:1) a recibir el régimen de VOCABRIA más rilpivirina o permanecer con el régimen antirretroviral actual (CAR, por sus siglas en inglés). Los sujetos aleatorizados a recibir el régimen de VOCABRIA más rilpivirina, iniciaron el tratamiento de dosificación inicial oral con un comprimido de 30 mg de VOCABRIA más un comprimido de 25 mg de rilpivirina, diariamente durante al menos 4 semanas, seguido del tratamiento con VOCABRIA inyectable (mes 1: inyección de 600 mg, mes 2 en adelante: inyección de 400 mg) más la inyección de rilpivirina (mes 1: inyección de 900 mg, mes 2 en adelante: inyección de 600 mg) cada mes durante 44 semanas adicionales. Este estudio se extendió a 96 semanas.

#### *Pacientes con supresión virológica (estables en ART previo durante al menos 6 meses)*

En el estudio ATLAS, 616 sujetos con infección por el VIH-1, con tratamiento previo, con supresión virológica (durante al menos 6 meses) (ARN VIH-1 <50 copias por ml) se aleatorizaron (1:1) y recibieron bien el régimen de VOCABRIA más rilpivirina o permanecieron en el régimen CAR. Los sujetos aleatorizados a recibir el régimen de VOCABRIA más rilpivirina, iniciaron el tratamiento de dosificación inicial oral con un comprimido de 30 mg de VOCABRIA más un comprimido de 25 mg de rilpivirina, diariamente durante al menos 4 semanas, seguido del tratamiento mensual con VOCABRIA inyectable (mes 1: inyección de 600 mg, mes 2 en adelante: inyección de 400 mg) más la inyección de rilpivirina (mes 1: inyección de 900 mg, mes 2 en adelante: inyección de 600 mg) cada mes durante 44 semanas adicionales. En el estudio ATLAS, el 50%, el 17% y el 33% de los sujetos recibían basalmente un NNRTI, PI o INI (respectivamente) como tercer agente previo a la aleatorización, siendo similar en ambos brazos de tratamiento.

#### *Datos agrupados*

Basalmente, en el análisis agrupado, en el brazo de VOCABRIA más rilpivirina, la mediana de edad de los sujetos era de 38 años, el 27% eran mujeres, el 27% no eran de raza blanca, el 1% era ≥65 años y el 7% tenían un recuento de células CD4+ inferior a 350 células por mm<sup>3</sup>; estas características fueron similares en ambos brazos de tratamiento.

La variable principal de ambos estudios fue la proporción de sujetos con ≥50 copias de ARN VIH-1 plasmático/ml a la Semana 48 (algoritmo *Snapshot* para la población por intención de tratar expuesta, ITT-E).

En el análisis agrupado de los dos estudios pivotaes, VOCABRIA más rilpivirina fue no inferior al CAR respecto a la proporción de sujetos que tenían ARN del VIH-1 plasmático ≥50 c/ml (1,9% y

1,7% respectivamente) a la Semana 48. La diferencia de tratamiento ajustada entre VOCABRIA más rilpivirina y CAR (0,2; IC 95%: -1,4; 1,7) para el análisis agrupado cumplió los criterios de no inferioridad (límite superior de IC 95% inferior al 4%).

La variable principal y otros resultados a la semana 48, incluidos los resultados en función de características basales clave, para los estudios FLAIR y ATLAS se muestran en las Tablas 1 y 2.

**Tabla 1; Resultados virológicos del tratamiento aleatorizado de los estudios FLAIR y ATLAS a las 48 semanas (análisis Snapshot)**

|   | FLAIR                |            | ATLAS                |            | Datos agrupados      |            |
|---|----------------------|------------|----------------------|------------|----------------------|------------|
|   | VOCABRIA + RPV n=283 | CAR n=283  | VOCABRIA + RPV n=308 | CAR n=308  | VOCABRIA + RPV n=591 | CAR n=591  |
| ARN del VIH-1 $\geq 50$ 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)   |
| <b>Causas</b>   |                      |            |                      |            |                      |            |
| Interrupción del estudio/medicamento en estudio por reacción adversa 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 sujetos que interrumpieron por falta de eficacia, interrumpieron sin estar suprimidos.  
n = Número de sujetos en cada grupo de tratamiento, IC = intervalo de confianza, CAR actual = tratamiento antirretroviral actual.

**Tabla 2: Proporción de sujetos con ARN del VIH-1 plasmático  $\geq 50$  copias/ml a la Semana 48 en función de las características basales clave (resultados Snapshot)**

| Características basales | Datos agrupados de FLAIR y ATLAS |                   |
|-------------------------|----------------------------------|-------------------|
|                         | VOCABRIA+RPV n=591 n/n (%)       | CAR n=591 n/n (%) |
|                         |                                  |                   |

|   |                       |             |               |
|---|-----------------------|-------------|---------------|
| <b>CD4+ basales (células/ mm<sup>3</sup>)</b>                 | <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) |
| <b>Género</b>   | Masculino             | 6/429 (1,4) | 9/423 (2,1)   |
|   | Femenino              | 5/162 (3,1) | 1/168 (0,6)   |
| <b>Raza</b>   | Blanca                | 9/430 (2,1) | 7/408 (1,7)   |
|   | Negra                 | 2/109 (1,8) | 3/133 (2,3)   |
|   | Africana/Americana    |             |               |
|   | Asiática/Otra         | 0/52        | 0/48          |
| <b>IMC</b>  | <30 kg/m <sup>2</sup> | 6/491 (1,2) | 8/488 (1,6)   |
|   | ≥30 kg/m <sup>2</sup> | 5/100 (5,0) | 2/103 (1,9)   |
| <b>Edad (años)</b>  | <50                   | 9/492 (1,8) | 8/466 (1,7)   |
|   | ≥50                   | 2/99 (2,0)  | 2/125 (1,6)   |
| <b>Tratamiento antirretroviral basal en la aleatorización</b> | PI                    | 1/51 (2,0)  | 0/54          |
|   | INI                   | 6/385 (1,6) | 9/382 (2,4)   |
|   | NNRTI                 | 4/155 (2,6) | 1/155 (0,6)   |

IMC= Índice de masa corporal

PI= Inhibidor de la proteasa

INI= Inhibidor de la integrasa

NNRTI= Inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa reversa

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.

En el estudio FLAIR a las 96 semanas, los resultados fueron consistentes con los resultados a las 48 semanas. La proporción de sujetos con ARN VIH-1 plasmático ≥50 c/ml en VOCABRIA más rilpivirina (n=283) y CAR (n=283) fue del 3,2% y 3,2% respectivamente [diferencia de tratamiento ajustada entre VOCABRIA más rilpivirina y CAR (0,0; IC 95%: -2,9; 2,9)]. La proporción de sujetos con ARN del VIH-1 plasmático <50 c/ml en VOCABRIA más rilpivirina y CAR fue del 87% y 89% respectivamente [diferencia de tratamiento ajustada entre VOCABRIA más rilpivirina y CAR (-2,8; IC 95%: -8,2; 2,5)].

#### *Dosificación cada 2 meses*

##### *Pacientes con supresión virológica (estables en ART previo durante al menos 6 meses)*

La eficacia y seguridad de VOCABRIA inyectable administrado cada 2 meses, ha sido evaluada en un estudio de Fase IIIb, aleatorizado, multicéntrico, de brazos paralelos, abierto, de no inferioridad, ATLAS-2M (207966). El análisis de la variable principal se llevó a cabo una vez que todos los sujetos completaron su visita a la Semana 48 o que interrumpieron el estudio prematuramente.

En el estudio ATLAS-2M, 1.045 sujetos infectados por el VIH-1, pretratados y con supresión virológica, fueron aleatorizados (1:1) a recibir un régimen de VOCABRIA más rilpivirina inyectables administrado mensualmente o cada dos meses. Los sujetos que no habían recibido previamente tratamiento con cabotegravir/rilpivirina recibieron tratamiento de dosificación inicial oral que incluía un comprimido de 30 mg de VOCABRIA más un comprimido de 25 mg de rilpivirina, diariamente, durante al menos 4 semanas. Los sujetos aleatorizados a recibir inyecciones mensuales de VOCABRIA (mes 1: inyección de 600 mg, mes 2 en adelante: inyección de 400 mg) y rilpivirina inyectable (mes 1: inyección de 900 mg, mes 2 en adelante: inyección de 600 mg) recibieron tratamiento durante 44 semanas adicionales. Los sujetos aleatorizados a recibir inyecciones cada 2 meses de VOCABRIA (inyección de 600 mg en los meses 1, 2, 4 y cada 2 meses a partir de entonces) e inyecciones de rilpivirina (inyección de 900 mg en los meses 1, 2, 4 y cada 2 meses a partir de entonces) recibieron tratamiento durante 44 semanas adicionales. Previamente a la

aleatorización, el 63%, 13% y 24% de los sujetos habían recibido VOCABRIA más rilpivirina durante 0 semanas, 1 a 24 semanas y >24 semanas, respectivamente.

Basalmente, la mediana de edad de los sujetos era de 42 años, el 27% eran mujeres, el 27% no eran de raza blanca, el 4% eran  $\geq 65$  años de edad y el 6% tenían un recuento de células CD4+ inferior a 350 células por  $\text{mm}^3$ ; siendo similares en ambos brazos de tratamiento.

La variable principal del estudio ATLAS-2M fue la proporción de sujetos con ARN del VIH-1 plasmático  $\geq 50$  c/ml a la Semana 48 (algoritmo *Snapshot* para la población ITT-E).

En el estudio ATLAS-2M, a la Semana 48 la administración de VOCABRIA y rilpivirina cada 2 meses fue no inferior a VOCABRIA y rilpivirina administrados cada mes respecto a la proporción de sujetos con ARN del VIH-1 plasmático  $\geq 50$  c/ml (1,7% y 1,0% respectivamente). La diferencia de tratamiento ajustada entre VOCABRIA y rilpivirina administrados cada 2 meses y cada mes (0,8; IC 95%: -0,6; 2,2) cumplió el criterio de no inferioridad (límite superior del IC 95% inferior al 4%).

**Tabla 3: Resultados virológicos del tratamiento aleatorizado del estudio ATLAS-2M a las 48 semanas (análisis *Snapshot*)**

|  | Dosificación cada 2 meses (Q8W) | Dosificación mensual (Q4W) |
|--|---------------------------------|----------------------------|
|  | n=522 (%)                       | n=523 (%)                  |
| ARN del VIH-1 $\geq 50$ copias/ml† (%)                     | 9 (1,7)                         | 5 (1,0)                    |
| % de diferencia de tratamiento (IC 95%)*                   | 0,8 (-0,6; 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; 3,7)                 |                            |
| Sin datos virológicos en la ventana de la semana 48 (%)    | 21 (4,0)                        | 29 (5,5)                   |
| <b>Causas</b>  |                                 |                            |
| Interrupción del estudio por reacción adversa 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 sujetos que interrumpieron por falta de eficacia, interrumpieron sin estar suprimidos.  
n = Número de sujetos en cada grupo de tratamiento, IC = intervalo de confianza, CAR actual = tratamiento antirretroviral actual.

**Tabla 4: Proporción de sujetos con ARN del VIH-1 plasmático  $\geq 50$  copias/ml a la Semana 48 en función de las características basales clave (resultados *Snapshot*)**

| Características basales                                    |            | Número de ARN del VIH-1 $\geq 50$ c/ml/Total Evaluado (%) |                            |
|--|------------|---|----------------------------|
|  |            | Dosificación cada 2 meses (Q8W)                           | Dosificación mensual (Q4W) |
| Recuento de células CD4+ basales (células/ $\text{mm}^3$ ) | <350       | 1/35 (2,9)  | 1/27 (3,7)                 |
|  | 350 a <500 | 1/96 (1,0)  | 0/89                       |
|  | $\geq 500$ | 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/<br>Afroamericana | 5/421 (1,2) | 5/421 (1,2) |
| IMC   | <30 kg/m <sup>2</sup>      | 3/409 (0,7) | 3/425 (0,7) |
|   | ≥30 kg/m <sup>2</sup>      | 6/113 (5,3) | 2/98 (2,0)  |
| Edad (años)   | <35                        | 4/137 (2,9) | 1/145 (0,7) |
|   | 35 a <50                   | 3/242 (1,2) | 2/239 (0,8) |
|   | ≥50                        | 2/143 (1,4) | 2/139 (1,4) |
| Exposición<br>previa a<br>VOCABRIA/<br>rilpivirina. | Ninguna                    | 5/327 (1,5) | 5/327 (1,5) |
|   | 1-24 semanas               | 3/69 (4,3)  | 0/68        |
|   | >24 semanas                | 1/126 (0,8) | 0/128       |

IMC= Índice de masa corporal

En el estudio ATLAS-2M, las diferencias de tratamiento para la variable principal en función de las características basales (recuento de linfocitos CD4+, género, raza, IMC, edad y exposición previa a cabotegravir/rilpivirina) no fueron clínicamente significativas.

#### Análisis post-hoc

El análisis multivariante de los resultados agrupados de los estudios de Fase 3 (ATLAS, FLAIR y ATLAS-2M), que incluyen datos de 1.039 adultos con infección por el VIH sin exposición previa a VOCABRIA más rilpivirina, analizaron la influencia de las características virales basales y de los participantes, el régimen de dosificación y las concentraciones plasmáticas de fármaco post-basales en fallas virológicas confirmadas (CVF, por sus siglas en inglés) mediante modelos de regresión con un procedimiento de selección de variables. Hasta la Semana 48 en estos estudios, 13/1.039 (1,25%) participantes tuvieron CVF mientras recibían cabotegravir más rilpivirina.

Cuatro covariables se asociaron significativamente ( $P < 0,05$  para cada *odds ratio* ajustada) con un mayor riesgo de CVF: mutaciones de resistencia a rilpivirina basales identificadas mediante test genotípico de ADN proviral, subtipo A6/A1 del VIH-1 (asociado al polimorfismo L74I en la integrasa), concentración valle ( $C_{1au}$ ) de rilpivirina 4 semanas tras la dosis inyectable inicial, IMC de al menos 30 kg/m<sup>2</sup> (asociado a la farmacocinética de cabotegravir). Otras variables, incluida la dosificación Q4W o Q8W, género femenino u otros subtipos virales (distintos de A6/A1) no mostraron asociación significativa con el CVF. Ningún factor basal, cuando está presente de forma aislada, fue predictivo de fallo virológico. Sin embargo, una combinación de al menos 2 de los siguientes factores basales se asoció con un mayor riesgo de CVF: mutaciones de resistencia a rilpivirina, subtipo A6/A1 del VIH-1 o IMC ≥30 kg/m<sup>2</sup> (ver Tabla 5).

**Tabla 5: Resultados a la Semana 48 por presencia a nivel basal de factores clave: mutaciones asociadas a resistencia a rilpivirina, Subtipo A6/A1<sup>1</sup> e IMC ≥30 kg/m<sup>2</sup>**

| Factores basales (número)             | Éxito virológico (%) <sup>2</sup>    | Fracaso virológico confirmado (%) <sup>3</sup> |
|---------------------------------------|--------------------------------------|--|
| 0                                     | 694/732 (94,8)                       | 3/732 (0,41)                                   |
| 1                                     | 261/272 (96,0)                       | 1/272 (0,37) <sup>4</sup>                      |
| ≥2                                    | 25/35 (71,4)                         | 9/35 (25,7) <sup>5</sup>                       |
| TOTAL<br>(Intervalo de Confianza 95%) | 980/1.039 (94,3)<br>(92,74%; 95,65%) | 13/1.039 (1,25)<br>(0,67%; 2,13%)              |

<sup>1</sup>Clasificación del subtipo A1 o A6 del VIH-1 basada en el panel de la base de datos de secuencias del VIH de *Los Alamos National Library* (junio de 2020)

<sup>2</sup>Basado en el algoritmo *Snapshot* de la FDA de ARN <50 copias/ml.

<sup>3</sup>Definido como dos mediciones consecutivas de ARN del VIH >200 copias/ml.

<sup>4</sup>Valor predictivo positivo (PPV) <1%; Valor predictivo negativo (NVP): 98%; sensibilidad: 8%; especificidad: 74%

<sup>5</sup>PPV: 26%; NVP: 99,6%; sensibilidad: 69%; especificidad: 97,5%

#### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los estudios realizados con VOCABRIA comprimidos en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la infección por el VIH-1.

#### **Propiedades farmacocinéticas**

La farmacocinética (PK) de cabotegravir es similar entre sujetos sanos e infectados por el VIH. La variabilidad PK de cabotegravir es moderada. En sujetos sanos que participaron en estudios de Fase I, el CVb% entre sujetos para el AUC,  $C_{max}$  y  $C_{tau}$  osciló entre 26 y 34% en estudios en sujetos sanos y entre el 28 y 56% en los estudios en sujetos con infección por el VIH-1. La variabilidad intraindividual (CVw%) es menor que la variabilidad entre sujetos.

**Tabla 6: Parámetros farmacocinéticos tras la administración oral de cabotegravir una vez al día**

| Fase de dosificación                   | Régimen de dosificación | Media geométrica (Percentil 5º, 95º) <sup>a</sup> |                     |                     |
|--|-------------------------|---|---------------------|---------------------|
|  |                         | AUC <sub>(0-tau)</sub> <sup>b</sup><br>(µ·h/ml)   | $C_{max}$<br>(µ/ml) | $C_{tau}$<br>(µ/ml) |
| Dosificación inicial oral <sup>c</sup> | 30 mg una vez al día    | 145<br>(93,5; 224)                                | 8,0<br>(5,3; 11,9)  | 4,6<br>(2,8; 7,5)   |

<sup>a</sup> 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)

<sup>b</sup> tau es el intervalo de dosificación: 24 horas para la administración oral; 1 mes para las inyecciones IM de la suspensión inyectable de liberación prolongada.

<sup>c</sup> Los valores de los parámetros farmacocinéticos de la dosificación inicial 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<sub>(0-∞)</sub> 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 ( $V_z/F$ ) en plasma fue de 12,3 L. En humanos, la estimación del  $V_c/F$  de cabotegravir en plasma fue de 5,27 L y el  $V_p/F$  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 proporción de concentración en tejido cervical y vaginal:plasma osciló entre 0,16 y 0,28 y la mediana de la

proporción de concentración en tejido rectal:plasma fue  $\leq 0,08$  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 cabotegravir 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% y de  $<2$  c/ml en 15/16 (94%) de los sujetos. Al mismo tiempo, el ARN del VIH-1 plasmático (n=18) fue de  $<50$  c/ml en el 100% y de  $<2$  c/ml en 12/18 (66,7%) de los sujetos.

*In vitro*, cabotegravir no fue sustrato del polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1, OATP1B3 o transportador de cationes orgánicos (OCT1).

#### Metabolismo

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 metabolito glucurónico (75% de la radioactividad urinaria, 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 vida media de eliminación de 41 h y un clearance aparente (CL/F) de 0,21 L por hora.

#### Polimorfismos

En un metaanálisis de estudios con sujetos sanos y con infección por VIH, los sujetos con genotipos de la UGT1A1 que confieren un metabolismo deficiente de cabotegravir, tuvieron un aumento medio de 1,3 a 1,5 veces del AUC,  $C_{max}$  y  $C_{tau}$  de cabotegravir en el estado estacionario, en comparación con sujetos con genotipos asociados a un metabolismo normal a través de UGT1A1. Estas diferencias no se consideran clínicamente relevantes. No se requiere un ajuste de dosis en sujetos con polimorfismos UGT1A1.

#### Poblaciones especiales de pacientes

##### Género

Los análisis farmacocinéticos poblacionales no revelaron que el género tuviera un efecto clínicamente relevante sobre la exposición a cabotegravir, por lo que no es necesario un ajuste de dosis en función del género.

##### Raza

Los análisis farmacocinéticos poblacionales no revelaron que la raza tuviera un efecto clínicamente relevante sobre la exposición a cabotegravir, por lo que no es necesario un ajuste de dosis en función de la raza.



#### *Índice de masa corporal (IMC)*

Los análisis farmacocinéticos poblacionales no revelaron que el IMC tuviera un efecto clínicamente relevante sobre la exposición a cabotegravir, por lo que no es necesario un ajuste de dosis en función del IMC.

#### *Pacientes de edad avanzada*

Los análisis farmacocinéticos poblacionales de cabotegravir no revelaron que la edad tuviera un efecto clínicamente relevante sobre la exposición a cabotegravir. Los datos farmacocinéticos en sujetos de >65 años de edad son limitados.

#### *Insuficiencia renal*

No se observaron diferencias farmacocinéticas clínicamente importantes entre sujetos con insuficiencia renal grave (CLcr <30 ml/min y no en diálisis) y sujetos sanos comparados. No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a grave (no en diálisis). No se ha estudiado cabotegravir en pacientes en diálisis.

#### *Insuficiencia hepática*

No se observaron diferencias farmacocinéticas clínicamente importantes entre sujetos con insuficiencia hepática moderada y sujetos sanos comparados. No es necesario un 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.

## **POSOLOGÍA Y MODO 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 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 de la salud deben seleccionar cuidadosamente a los pacientes que se ajusten al calendario de inyección mensual requerido y aconsejar a los pacientes 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 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).**

### **Posología**

#### Adultos

#### *Dosificación inicial oral*

Antes de comenzar con la inyección de cabotegravir, se debe tomar VOCABRIA comprimidos junto con rilpivirina comprimidos durante aproximadamente un mes (al menos 28 días) para evaluar la tolerabilidad a cabotegravir y a rilpivirina (ver sección **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**). Se debe tomar un comprimido de VOCABRIA 30 mg con un comprimido de rilpivirina 25 mg, una vez al día.

**Tabla 7: Pauta recomendada de dosificación en pacientes adultos**

|                    | <b>DOSIFICACIÓN INICIAL ORAL</b> |
|--------------------|----------------------------------|
| <b>Medicamento</b> | <b>Durante el mes 1</b>          |
| 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 por más de 7 días, se puede usar el tratamiento 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. Para pautas orales que duren más de dos meses, se recomienda usar un tratamiento oral alternativo.

La primera dosis del tratamiento 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 del tratamiento 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 en 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 debe tomar otro comprimido de VOCABRIA. Si el paciente vomita pasadas más de 4 horas posteriores a la toma de VOCABRIA, el paciente no necesita tomar otra dosis de VOCABRIA hasta la próxima dosis programada.

#### *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 y más (ver sección **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS- Propiedades farmacocinéticas**).

#### *Insuficiencia renal*

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a grave (CLcr <30 ml/min y no en diálisis [ver sección **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades farmacocinéticas**]). 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 (Child-Pugh clase A o B). No se ha estudiado cabotegravir en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C, [ver sección **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades farmacocinéticas**]). Si se administra a un paciente con insuficiencia hepática grave, cabotegravir se debe usar con precaución.

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de cabotegravir en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. No se dispone de datos.

#### **Modo 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.

#### **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección **FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA**.

La coadministración de VOCABRIA junto con rifampicina, rifapentina, carbamazepina, oxocarbazepina, fenitoína o fenobarbital (ver sección **Interacciones medicamentosas**).

## **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

### 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 con un mayor riesgo de fracaso virológico: mutaciones archivadas de resistencia a rilpivirina, subtipo A6/A1 del VIH-1 o IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. 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  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> (ver sección **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades farmacodinámicas**).

### Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad en asociación con otros inhibidores de la integrasa. Estas reacciones se caracterizaron como erupción cutánea, hallazgos constitucionales y, a veces, disfunción orgánica, incluyendo lesiones hepáticas. A pesar de que dichas reacciones no se han observado hasta el momento en asociación con VOCABRIA, los médicos deben permanecer atentos e interrumpir inmediatamente la administración de VOCABRIA y de otros medicamentos sospechosos si se desarrollan signos o síntomas de hipersensibilidad (incluyendo, pero no limitado 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. Se recomienda la dosificación inicial oral para ayudar a identificar pacientes que pudieran tener riesgo de sufrir una reacción de hipersensibilidad (ver sección **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

### Hepatotoxicidad

Se ha notificado hepatotoxicidad en un número limitado de pacientes que recibían VOCABRIA con y sin enfermedad hepática conocida preexistente (ver sección **REACCIONES ADVERSAS**). Se recomienda controlar los valores hepáticos e interrumpir el tratamiento con VOCABRIA si se sospecha de hepatotoxicidad.

### Co-infección con 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 con hepatitis B. Los médicos se deben referir a las guías actuales de tratamiento de la infección del VIH en pacientes co-infectados con el virus de la hepatitis B.

Hay datos limitados disponibles en pacientes co-infectados con hepatitis C. Se recomienda monitorizar la función hepática en pacientes co-infectados con hepatitis C.

### Interacción con otros medicamentos

Se debe tener precaución al prescribir VOCABRIA comprimidos junto con medicamentos que puedan reducir su exposición (ver sección **Interacciones medicamentosas**).

Se recomienda tomar antiácidos que contengan cationes polivalentes al menos 2 horas antes y 4 horas después de tomar VOCABRIA comprimidos (ver sección **Interacciones medicamentosas**).

### Transmisión del VIH

A pesar de que se ha probado que la supresión viral con un tratamiento antirretroviral eficaz reduce de manera sustancial el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones para prevenir la transmisión, conforme a las guías nacionales.

### Síndrome de reconstitución inmune

En pacientes con infección por VIH que presentan deficiencia inmunitaria grave en el momento de iniciar un tratamiento antirretroviral combinado (CART, por sus siglas en inglés), 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 CART. 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 autoinmunes (como por ejemplo la enfermedad 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 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.

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

#### Excipientes

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

#### **Interacciones medicamentosas**

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 **CONTRAINDICACIONES** y Tabla 8 a continuación). En los metabolizadores lentos de UGT1A1, que representan una inhibición clínica máxima de UGT1A1, el AUC,  $C_{max}$  y  $C_{1au}$  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 (por ejemplo, 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 coadministre con inhibidores de la P-gp o la BCRP.

#### Efecto de cabotegravir sobre 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 (por ejemplo, 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 nucleosídicos de la transcriptasa reversa, inhibidores no nucleosídicos, de la transcriptasa reversa, inhibidores de la integrasa, inhibidores de entrada y ibalizumab.

Los datos de interacción del fármaco que se proporcionan en la Tabla 8 se han obtenidos de estudios con cabotegravir oral (el aumento se indica como “↑”, disminución como “↓”, sin cambio como “↔”, el área bajo la curva de concentración *versus* tiempo como “AUC”, la concentración máxima observada como “C<sub>max</sub>”, la concentración al final del intervalo de administración como “C<sub>T</sub>”).

**Tabla 8: Interacciones con otros medicamentos**

| Medicamentos por áreas terapéuticas                                   | Interacción<br>Cambio en la media geométrica (%)  | Recomendaciones relativas a la coadministración   |
|---|---|---|
| <i>Medicamentos antirretrovirales para el HIV-1</i>                   |   |   |
| Inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa reversa:<br>Etravirina  | Cabotegravir ↔<br>AUC ↑ 1%<br>C <sub>max</sub> ↑ 4%<br>C <sub>T</sub> ↔ 0%  | Etravirina no cambió significativamente la concentración plasmática de cabotegravir. No es necesario ajustar la dosis de VOCABRIA comprimidos.  |
| Inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa reversa:<br>Ralpivirina | Cabotegravir ↔<br>AUC ↑ 12%<br>C <sub>max</sub> ↑ 5%<br>C <sub>T</sub> ↑ 14%<br><br>Ralpivirina ↔<br>AUC ↓ 1%<br>C <sub>max</sub> ↓ 4%<br>C <sub>T</sub> ↓ 8% | Ralpivirina no cambió significativamente la concentración plasmática de cabotegravir. No es necesario ajustar la dosis de VOCABRIA comprimidos cuando se coadministre con ralpivirina.  |
| <i>Anticonvulsivantes</i>   |   |   |
| Carbamazepina<br>Oxcarbazepina<br>Fenitoína<br>Fenobarbital           | Cabotegravir ↓  | Los inductores metabólicos pueden disminuir significativamente la concentración plasmática de cabotegravir, el uso concomitante está contraindicado (ver sección <b>CONTRAINDICACIONES</b> ).   |
| <i>Antiácidos</i>   |   |   |
| Antiácidos (por ejemplo, magnesio, aluminio o calcio)                 | Cabotegravir ↓  | La coadministración 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 <b>ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES</b> ).                                  |
| <i>Antimicobacterianos</i>  |   |   |
| Rifampicina   | Cabotegravir ↓<br><br>AUC ↓ 59%<br><br>C <sub>max</sub> ↓ 6%  | 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 coadministración de VOCABRIA con rifampicina y la coadministración de VOCABRIA con rifampicina está contraindicada (ver sección <b>CONTRAINDICACIONES</b> ). |

|   |  |   |
|---|--|---|
| Rifapentina                                 | Cabotegravir ↓   | Rifapentina puede disminuir significativamente la concentración plasmática de cabotegravir, el uso concomitante está contraindicado (ver sección <b>CONTRAINDICACIONES</b> ).   |
| Rifabutina                                  | Cabotegravir ↓<br>AUC ↓ 21%<br>C <sub>max</sub> ↓ 17%<br>C <sub>T</sub> ↓ 8%   | Rifabutina no modificó significativamente la concentración plasmática de cabotegravir. No se requiere ajuste de dosis. Antes de iniciar la terapia oral con cabotegravir, se debe consultar la información de prescribir de VOCABRIA inyectable sobre el uso concomitante con rifabutina. |
| <b>Anticonceptivos orales</b>               |  |   |
| Etinilestradiol (EE) y levonorgestrel (LNG) | EE ↔<br>AUC ↑ 2%<br>C <sub>max</sub> ↓ 8%<br>C <sub>T</sub> ↔ 0%<br><br>LNG ↔<br>AUC ↑ 12%<br>C <sub>max</sub> ↑ 5%<br>C <sub>T</sub> ↑ 7% | Cabotegravir no cambió significativamente las concentraciones plasmáticas de etinilestradiol y levonorgestrel a un nivel clínicamente relevante. No es necesario ajustar la dosis de anticonceptivos orales cuando se coadministran con VOCABRIA comprimidos.                             |

### **Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad**

#### Carcinogénesis y mutagénesis

Cabotegravir no fue mutagénico o clastogénico en ensayos *in vitro* en bacterias y cultivos de células de mamíferos, ni en ensayos *in vivo* de micronúcleos en roedores. Cabotegravir no fue carcinogénico en estudios a largo plazo en el ratón y la rata.

#### Estudios de toxicología reproductiva

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, por sus siglas en inglés]).

En un estudio de desarrollo embrionario 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 o 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 de 14 y 28 días en monos, 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 reacciones adversas ni nuevas toxicidades en órganos diana (a exposiciones >30 veces la exposición en humanos a la MRHD de dosis IM de 400 mg).

### **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 **Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad**). 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 infectadas por el VIH no amamenten a sus hijos bajo ninguna circunstancia para evitar la transmisión del VIH.

#### Fertilidad

No hay datos sobre el efecto de cabotegravir en la fertilidad humana masculina o femenina. Los estudios realizados en animales no sugieren efectos de cabotegravir sobre la fertilidad masculina o femenina (ver sección **Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad**).

### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinas**

Se debe informar a los pacientes 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.

### **REACCIONES ADVERSAS**

#### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas (RA) que se notificaron más frecuentemente de los estudios de dosificación mensuales fueron cefalea (hasta un 12%) y pirexia<sup>4</sup> (10%).

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas, consideradas por el investigador como causalmente relacionadas, en la dosificación cada 2 meses en el estudio ATLAS-2M fueron cefalea (7%) y pirexia<sup>4</sup> (7%).

#### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas identificadas para cabotegravir y rilpivirina, de acuerdo al sistema de clasificación de órganos y por frecuencia, se especifican en la Tabla 9. 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 9: Resumen de reacciones adversas<sup>1</sup>**

| Clasificación de órganos del sistema MedDRA                       | Categoría de frecuencia | Reacciones adversas para el régimen de VOCABRIA + rilpivirina                 |
|---|-------------------------|---|
| Trastornos psiquiátricos  | Frecuentes              | Depresión<br>Ansiedad<br>Sueños anormales<br>Insomnio                         |
| Trastornos del sistema nervioso                                   | Muy frecuentes          | Cefalea   |
|   | Frecuentes              | Mareo   |
|   | Poco frecuentes         | Somnolencia   |
| Trastornos gastrointestinales                                     | Frecuentes              | Náuseas<br>Vómitos<br>Dolor abdominal <sup>2</sup><br>Flatulencias<br>Diarrea |
| Trastornos hepatobiliares   | Poco frecuentes         | Hepatotoxicidad   |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo                     | Frecuentes              | Erupción <sup>3</sup>   |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo            | Frecuentes              | Mialgia   |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Muy frecuentes          | Pirexia <sup>4</sup>  |
|   | Frecuentes              | Fatiga<br>Astenia<br>Malestar   |
| Observaciones complementarias                                     | Frecuentes              | Aumento de peso   |
|   | Poco frecuentes         | Aumento de las transaminasas<br>Aumento de bilirrubina en sangre              |

<sup>1</sup>La frecuencia de las reacciones adversas identificadas se basa en todos los acontecimientos aparecidos notificados y no se limita a aquellos considerados al menos posiblemente relacionados por el investigador.

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

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

<sup>4</sup>Pirexia incluye los siguientes términos preferentes agrupados en MedDRA: sensación de mucho calor, temperatura corporal elevada.

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

##### *Aumento de peso*

A la 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 (CAR) ganaron una mediana de 1,0 kg (análisis agrupado). En los estudios individuales FLAIR y ATLAS, la mediana de la ganancia de peso en los brazos de VOCABRIA más rilpivirina fue de 1,3 kg y 1,8 kg respectivamente, en comparación con 1,5 kg y 0,3 kg en los brazos de CAR.

A la Semana 48, en el estudio ATLAS-2M la mediana de ganancia de peso en los dos brazos de dosificación de VOCABRIA más rilpivirina mensual y cada 2 meses fue de 1,0 kg.



#### *Cambios en los análisis bioquímicos*

Con el tratamiento de VOCABRIA más rilpivirina se observaron pequeños incrementos no progresivos de la bilirrubina total (sin ictericia clínica). Estos cambios no se consideran clínicamente relevantes, ya que probablemente reflejan la competencia entre cabotegravir y la bilirrubina no conjugada por una vía de clearance 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 **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Se observaron niveles elevados de lipasas con VOCABRIA más rilpivirina en los estudios clínicos; la incidencia de los aumentos de Grado 3 y 4 de lipasa fue mayor para VOCABRIA más rilpivirina en comparación con el CAR. Estas elevaciones fueron generalmente asintomáticas y no dieron lugar a la interrupción del tratamiento de VOCABRIA más rilpivirina. En el estudio ATLAS-2M se notificó un caso de pancreatitis mortal con aumento de Grado 4 de lipasa y presencia de factores de confusión (incluidos antecedentes de pancreatitis), para el cual no se pudo descartar la causalidad del régimen inyectable.

#### Notificación de sospecha de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas del medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Para reportar reacciones adversas puede comunicarse con GlaxoSmithKline Argentina S.A. al 0800 220 4752.

#### **SOBREDOSIFICACIÓN**

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.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247 o al Hospital A. Posadas (011) 4654-6648/4658-7777. Opcionalmente a otros centros de Intoxicaciones.

#### **PRESENTACIÓN**

Envase por 30 comprimidos recubiertos.

#### **CONSERVACIÓN**

Conservar a temperatura no superior a los 30 °C.

#### **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

#### **ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA.**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N° XXXXX.  
Directora Técnica: M. Fabiana Vitale - Farmacéutica.

#### **LIBRE DE GLUTEN.**

Titular: ViiV Healthcare UK Limited representado por GlaxoSmithKline Argentina S.A.

Establecimiento elaborador: Glaxo Operations UK Ltd., Priory Street, Ware, Hertfordshire SG12 0DJ, Inglaterra.

Establecimiento acondicionador primario y secundario: Glaxo Wellcome S.A., Avenida Extremadura 3, 09400, Aranda de Duero, Burgos, España.

Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.** - Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A GlaxoSmithKline Argentina S.A. – 0800 220 4752 o alternativamente al (011) 4725-8900.

SmPC EMEA EMEA/H/C/004976

Fecha de última revisión: .../.../.... Disp. N° ....

Las marcas son propiedad de o licenciadas al grupo de compañías ViiV Healthcare.  
© 20XX Grupo de compañías GSK o sus licenciantes.



SCASSERRA Claudia Alejandra  
CUIL 27221478520



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

**VOCABRIA**  
**CABOTEGRAVIR 600 mg**  
**Suspensión inyectable de liberación prolongada**  
**Administración intramuscular**

Venta Bajo Receta Archivada

**FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA**

Cada vial de VOCABRIA 600 mg contiene: Cabotegravir 600,0 mg; Manitol 105,0 mg; Polisorbato 20 60,0 mg; Macrogol 60,0 mg; Agua para inyectable c.s.p. 3 ml.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Antivirales para uso sistémico, inhibidor de la integrasa. (Código ATC: J05AJ04).

**INDICACIONES**

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 virológicamente suprimidos (ARN VIH-1 <50 copias/ml) en un tratamiento antirretroviral estable, sin fracaso virológico ni resistencia previa o actual a los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa (NNRTI, por sus siglas en inglés) ni a los inhibidores de la integrasa (INI).

**PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

**Propiedades farmacodinámicas**

Mecanismo de acción

Cabotegravir se une al sitio activo de la enzima integrasa VIH inhibiendo y bloqueando la transferencia de la cadena de ácido desoxirribonucleico (ADN) retroviral, que es esencial para el ciclo de replicación viral.

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 necesaria para reducir la replicación viral en un 50% (CE<sub>50</sub>) de 0,22 nM en células mononucleares de sangre periférica (PBMCs, por sus siglas en inglés), 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 cepas clínicas aisladas 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<sub>50</sub> que oscilaron entre 0,02 nM y 1,06 nM para VIH-1. Los valores CE<sub>50</sub> de cabotegravir frente a tres cepas clínicas aisladas 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 antivirales*

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*

Cepas 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*. Durante el pasaje a lo largo de 112 días de la cepa de laboratorio VIH-1 IIB no se observaron virus con un incremento de >10 veces en la CE<sub>50</sub> de cabotegravir. 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=3,6-8,4) e I162M (FC=2,8). Como se ha señalado 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 hasta el Día 56.

De entre los mutantes múltiples, el mayor FC se observó con 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 entre 5 y 10 son: 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 Viroológico Confirmado (CVF, por sus siglas en inglés) en el análisis agrupado de los estudios FLAIR y ATLAS fue bajo. En el análisis agrupado, hubo 7 CVF con cabotegravir más rilpivirina (7/591; 1,2%) y 7 CVF con el régimen antirretroviral actual (7/591; 1,2%). Los tres CVF con cabotegravir más rilpivirina en el estudio FLAIR que presentaron resistencias tenían VIH-1 Subtipo A1. Además, 2 de los 3 CVF 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 CVF 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 CVF en el estudio ATLAS tenían subtipos A, A1 y AG. Uno de los tres CVF presentaba en el momento del fracaso la mutación N155H asociada a resistencia a INI, con sensibilidad fenotípica a cabotegravir reducida. Los tres CVF 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 CVF, las mutaciones asociadas a resistencia a rilpivirina observadas en el momento del fracaso también se detectaron basalmente en ADN del VIH-1 en PBMC. El séptimo CVF (FLAIR) nunca llegó a recibir una inyección.

Las mutaciones asociadas a resistencia a cabotegravir inyectable de acción prolongada que se observaron en el análisis agrupado de los estudios ATLAS y FLAIR fueron G140R (n=1), Q148R (n=2), y N155H (n=1).

En el estudio ATLAS-2M, 10 sujetos cumplieron criterios de CVF hasta la Semana 48: 8 sujetos (1,5%) en el brazo de dosificación cada 8 semanas (Q8W) y 2 sujetos (0,4%) en el brazo de dosificación cada 4 semanas (Q4W). Ocho sujetos cumplieron los criterios de CVF a la Semana 24 o antes.

Basalmente, en el brazo Q8W, 5 sujetos tenían las mutaciones asociadas a resistencia a rilpivirina Y181Y/C + H221H/Y, Y188Y/F/H/L, Y188L, E138A o E138E/A y 1 sujeto presentaba la mutación de resistencia a cabotegravir, G140G/R (además de la citada Y188Y/F/H/L mutación asociada a resistencia a rilpivirina). En el momento del Fracaso Viroológico Sospechado (SVF, por sus siglas en inglés) en el brazo Q8W, 6 sujetos tenían mutaciones asociadas a resistencia a rilpivirina con 2 sujetos que tenían una adición de K101E y 1 sujeto que tenía una adición de E138E/K entre el momento basal y el SVF. El FC de rilpivirina era superior al *cut-off* clínico 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 INSTI, N155H (n=2); Q148R; Q148Q/R+N155N/H (n=2). La mutación INSTI, 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 sujetos del brazo Q8W osciló entre 0,6 y 9,1 para cabotegravir, 0,8 y 2,2 para dolutegravir y 0,8 y 1,7 para bictegravir.

En el momento basal, en el brazo Q4W, ningún sujeto tenía mutaciones asociadas a resistencia a rilpivirina o INSTI. Un sujeto tenía la mutación a NNRTI, G190Q, en combinación con el polimorfismo NNRTI, V189I. En el momento del SVF, un sujeto presentó las mutaciones K101E + M230L asociadas a resistencia a rilpivirina y el otro mantuvo las mutaciones G190Q + V198I NNRTI con la adición de V179V/I. Ambos sujetos mostraron una sensibilidad fenotípica reducida a rilpivirina.

Ambos sujetos presentaron también mutaciones asociadas a resistencia a INSTI, Q148R + E138E/K o N155N/H en el momento del SVF y 1 sujeto presentó sensibilidad reducida a cabotegravir. Ninguno de los sujetos presentó la mutación INSTI, L74I. El FC para los sujetos del brazo Q4W osciló entre 1,8 y 4,6 para cabotegravir, 1,0 y 1,4 para dolutegravir y 1,1 y 1,5 para bictegravir.

#### Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de VOCABRIA más rilpivirina se ha evaluado en dos estudios en Fase III aleatorizados, multicéntricos, con control activo, de ramas paralelas, abiertos, de no inferioridad, FLAIR (estudio 201584) y ATLAS (estudio 201585). El análisis del endpoint primario se llevó a cabo después de que todos los sujetos completaran su visita en la Semana 48 o interrumpieran el estudio prematuramente.

#### *Pacientes con supresión virológica (en régimen previo basado en dolutegravir durante 20 semanas)*

En el estudio FLAIR, 629 sujetos con infección por el VIH-1, sin tratamiento antirretroviral previo (ART, por sus siglas en inglés), recibieron un régimen que contenía el inhibidor de integrasa dolutegravir (INSTI, por sus siglas en inglés) (dolutegravir/abacavir/lamivudina, o dolutegravir más otros dos inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa si los pacientes eran positivos para HLA-B\*5701) durante 20 semanas. Los sujetos con supresión virológica (ARN VIH-1 <50 copias por ml, n=566) se aleatorizaron (1:1) a recibir el régimen de VOCABRIA más rilpivirina o permanecer con el régimen antirretroviral actual (CAR, por sus siglas en inglés). Los sujetos aleatorizados a recibir el régimen de VOCABRIA más rilpivirina, iniciaron el tratamiento de dosificación inicial oral con un comprimido de 30 mg de VOCABRIA más un comprimido de 25 mg de rilpivirina, diariamente durante al menos 4 semanas, seguido del tratamiento con VOCABRIA inyectable (mes 1: inyección de 600 mg, mes 2 en adelante: inyección de 400 mg) más la inyección de rilpivirina (mes 1: inyección de 900 mg, mes 2 en adelante: inyección de 600 mg) cada mes durante 44 semanas adicionales. Este estudio se extendió a 96 semanas.

#### *Pacientes con supresión virológica (estables en ART previo durante al menos 6 meses)*

En el estudio ATLAS, 616 sujetos con infección por el VIH-1, con tratamiento previo, con supresión virológica (durante al menos 6 meses) (ARN VIH-1 <50 copias por ml) se aleatorizaron (1:1) y recibieron el régimen de VOCABRIA más rilpivirina o permanecieron en el régimen CAR. Los sujetos aleatorizados a recibir el régimen de VOCABRIA más rilpivirina, iniciaron el tratamiento de dosificación inicial oral con un comprimido de 30 mg de VOCABRIA más un comprimido de 25 mg de rilpivirina, diariamente durante al menos 4 semanas, seguido del tratamiento mensual con VOCABRIA inyectable (mes 1: inyección de 600 mg, mes 2 en adelante: inyección de 400 mg) más la inyección de rilpivirina (mes 1: inyección de 900 mg, mes 2 en adelante: inyección de 600 mg) cada mes durante 44 semanas adicionales. En el estudio ATLAS, el 50%, el 17% y el 33% de los sujetos recibían basalmente un NNRTI, PI o INI (respectivamente) como tercer agente previo a la aleatorización, siendo similar en ambas ramas de tratamiento.

#### *Datos agrupados*

Basalmente, en el análisis agrupado, en el brazo de VOCABRIA más rilpivirina, la mediana de edad de los sujetos era de 38 años, el 27% eran mujeres, el 27% no eran de raza blanca, el 1% era ≥65 años y el 7% tenían un recuento de células CD4+ inferior a 350 células por mm<sup>3</sup>; estas características fueron similares en ambas ramas de tratamiento.

El endpoint primario de ambos estudios fue la proporción de sujetos con ≥50 copias de ARN del VIH-1 plasmático/ml a la Semana 48 (algoritmo *Snapshot* para la población por intención de tratar expuesta, ITT-E).

En el análisis agrupado de los dos estudios pivotaes, VOCABRIA más rilpivirina fue no inferior al CAR respecto a la proporción de sujetos que tenían ARN del VIH-1 plasmático ≥50 c/ml (1,9% y 1,7% respectivamente) a la Semana 48. La diferencia de tratamiento ajustada entre VOCABRIA más rilpivirina y CAR (0,2; IC 95%: -1,4; 1,7) para el análisis agrupado cumplió los criterios de no inferioridad (límite superior de IC 95% inferior al 4%).

El endpoint primario y otros resultados a la semana 48, incluidos los resultados en función de características basales clave, para los estudios FLAIR y ATLAS se muestran en las Tablas 1 y 2.

**Tabla 1; Resultados virológicos del tratamiento aleatorizado de los estudios FLAIR y ATLAS a las 48 semanas (análisis Snapshot)**

|  | FLAIR               |            | ATLAS               |            | Datos agrupados      |            |
|--|---------------------|------------|---------------------|------------|----------------------|------------|
|  | VOCABRIA +RPV n=283 | CAR n=283  | VOCABRIA +RPV n=308 | CAR n=308  | VOCABRIA + RPV n=591 | CAR n=591  |
| <b>ARN del VIH-1 ≥50 copias/ml† (%)</b>  | 6 (2,1)             | 7 (2,5)    | 5 (1,6)             | 3 (1,0)    | 11 (1,9)             | 10 (1,7)   |
| <b>% de diferencia de tratamiento (IC 95%) *</b>                                   | -0,4 (-2,8 a 2,1)   |            | 0,7 (-1,2 a 2,5)    |            | 0,2 (-1,4 a 1,7)     |            |
| <b>ARN del VIH-1 &lt;50 copias/ml (%)</b>  | 265 (93,6)          | 264 (93,3) | 285 (92,5)          | 294 (95,5) | 550 (93,1)           | 558 (94,4) |
| <b>% de diferencia de tratamiento (IC 95%) *</b>                                   | 0,4 (-3,7 a 4,5)    |            | -3,0 (-6,7 a 0,7)   |            | -1,4 (-4,1 a 1,4)    |            |
| <b>Sin datos virológicos en la ventana de la Semana 48 (%)</b>                     | 12 (4,2)            | 12 (4,2)   | 18 (5,8)            | 11 (3,6)   | 30 (5,1)             | 23 (3,9)   |
| <b>Causas</b>  |                     |            |                     |            |                      |            |
| Interrupción del estudio/medicamento en estudio por reacción adversa 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 sujetos que interrumpieron por falta de eficacia, interrumpieron sin estar suprimidos.

n = Número de sujetos en cada grupo de tratamiento, IC = intervalo de confianza, CAR = tratamiento antirretroviral actual.



**Tabla 2: Proporción de sujetos con ARN del VIH-1 plasmático  $\geq 50$  copias/ml a la Semana 48 en función de las características basales clave (resultados *Snapshot*)**

| Características basales                                       |                             | Datos agrupados de FLAIR y ATLAS |                         |
|---|-----------------------------|----------------------------------|-------------------------|
|   |                             | VOCABRIA+RPV<br>n=591<br>n/n (%) | CAR<br>n=591<br>n/n (%) |
| <b>CD4+ basales</b><br>(células/ mm <sup>3</sup> )            | <350                        | 0/42                             | 2/54 (3,7)              |
|   | $\geq 350$ to <500          | 5/120 (4,2)                      | 0/117                   |
|   | $\geq 500$                  | 6/429 (1,4)                      | 8 / 420 (1,9)           |
| <b>Género</b>   | Masculino                   | 6/429 (1,4)                      | 9/423 (2,1)             |
|   | Femenino                    | 5/162 (3,1)                      | 1/168 (0,6)             |
| <b>Raza</b>   | Blanca                      | 9/430 (2,1)                      | 7/408 (1,7)             |
|   | Negra                       | 2/109 (1,8)                      | 3/133 (2,3)             |
|   | Africana/Americana          |                                  |                         |
|   | Asiática/Otra               | 0/52                             | 0/48                    |
| <b>IMC</b>  | <30 kg/m <sup>2</sup>       | 6/491 (1,2)                      | 8/488 (1,6)             |
|   | $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> | 5/100 (5,0)                      | 2/103 (1,9)             |
| <b>Edad (años)</b>  | <50                         | 9/492 (1,8)                      | 8/466 (1,7)             |
|   | $\geq 50$                   | 2/99 (2,0)                       | 2/125 (1,6)             |
| <b>Tratamiento antirretroviral basal en la aleatorización</b> | PI                          | 1/51 (2,0)                       | 0/54                    |
|   | INI                         | 6/385 (1,6)                      | 9/382 (2,4)             |
|   | NNRTI                       | 4/155 (2,6)                      | 1/155 (0,6)             |

IMC= Índice de masa corporal

PI= Inhibidor de la proteasa

INI= Inhibidor de la integrasa

NNRTI= Inhibidor no nucleosídico de transcriptasa reversa

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.

En el estudio FLAIR a las 96 semanas, los resultados fueron consistentes con los resultados a las 48 semanas. La proporción de sujetos con ARN VIH-1 plasmático  $\geq 50$  c/ml en VOCABRIA más rilpivirina (n=283) y CAR (n=283) fue del 3,2% y 3,2% respectivamente [diferencia de tratamiento ajustada entre VOCABRIA más rilpivirina y CAR (0,0; IC 95%: -2,9; 2,9)]. La proporción de sujetos con ARN del VIH-1 plasmático <50 c/ml en VOCABRIA más rilpivirina y CAR fue del 87% y 89% respectivamente [diferencia de tratamiento ajustada entre VOCABRIA más rilpivirina y CAR(-2,8; IC 95%: -8,2; 2,5)].

#### *Dosificación cada 2 meses*

##### *Pacientes con supresión virológica (estables en ART previo durante al menos 6 meses)*

La eficacia y seguridad de VOCABRIA inyectable administrado cada 2 meses, ha sido evaluada en un estudio de Fase IIIb, aleatorizado, multicéntrico, de ramas paralelas, abierto, de no inferioridad, ATLAS-2M (207966). El análisis de la variable principal se llevó a cabo una vez que todos los sujetos completaron su visita a la Semana 48 o que interrumpieron el estudio prematuramente. En el estudio ATLAS-2M, 1.045 sujetos infectados por el VIH-1, previamente tratados y con supresión virológica, fueron aleatorizados (1:1) a recibir un régimen de VOCABRIA más rilpivirina inyectables administrado mensualmente o cada dos meses. Los sujetos que no habían recibido previamente tratamiento con cabotegravir/rilpivirina recibieron tratamiento de dosificación inicial oral que incluía un comprimido de 30 mg de VOCABRIA más un comprimido de 25 mg de rilpivirina, diariamente, durante al menos 4 semanas. Los sujetos aleatorizados a recibir inyecciones



mensuales de VOCABRIA (mes 1: inyección de 600 mg, mes 2 en adelante: inyección de 400 mg) y rilpivirina inyectable (mes 1: inyección de 900 mg, mes 2 en adelante: inyección de 600 mg) recibieron tratamiento durante 44 semanas adicionales. Los sujetos aleatorizados a recibir inyecciones cada 2 meses de VOCABRIA (inyección de 600 mg en los meses 1, 2, 4 y cada 2 meses a partir de entonces) e inyecciones de rilpivirina (inyección de 900 mg en los meses 1, 2, 4 y cada 2 meses a partir de entonces) recibieron tratamiento durante 44 semanas adicionales. Previamente a la aleatorización, el 63%, 13% y 24% de los sujetos habían recibido VOCABRIA más rilpivirina durante 0 semanas, 1 a 24 semanas y >24 semanas, respectivamente.

Basalmente, la mediana de edad de los sujetos era de 42 años, el 27% eran mujeres, el 27% no eran de raza blanca, el 4% eran  $\geq 65$  años de edad y el 6% tenían un recuento de células CD4+ inferior a 350 células por  $\text{mm}^3$ ; siendo similares en ambas ramas de tratamiento.

El endpoint primario del estudio ATLAS-2M fue la proporción de sujetos con ARN del VIH-1 plasmático  $\geq 50$  c/ml a la Semana 48 (algoritmo *Snapshot* para la población ITT-E).

En el estudio ATLAS-2M, a la Semana 48 la administración de VOCABRIA y rilpivirina cada 2 meses fue no inferior a VOCABRIA y rilpivirina administrados cada mes respecto a la proporción de sujetos con ARN del VIH-1 plasmático  $\geq 50$  c/ml (1,7% y 1,0% respectivamente). La diferencia de tratamiento ajustada entre VOCABRIA y rilpivirina administrados cada 2 meses vs cada mes (0,8; IC 95%: -0,6; 2,2) cumplió el criterio de no inferioridad (límite superior del IC 95% inferior al 4%).

**Tabla 3: Resultados virológicos del tratamiento aleatorizado del estudio ATLAS-2M a las 48 semanas (análisis *Snapshot*)**

|   | Dosificación cada 2 meses (Q8W) | Dosificación mensual (Q4W) |
|---|---------------------------------|----------------------------|
|   | n=522 (%)                       | n=523 (%)                  |
| ARN del VIH-1 $\geq 50$ copias/ml† (%)                    | 9 (1,7)                         | 5 (1,0)                    |
| % de diferencia de tratamiento (IC 95%)*                  | 0,8 (-0,6; 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; 3,7)                 |                            |
| Sin datos virológicos en la ventana de la semana 48 (%)   | 21 (4,0)                        | 29 (5,5)                   |
| <b>Causas</b>   |                                 |                            |
| 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 sujetos que interrumpieron por falta de eficacia, interrumpieron sin estar suprimidos.  
n = Número de sujetos en cada grupo de tratamiento, IC = intervalo de confianza, CAR actual = tratamiento antirretroviral actual.

**Tabla 4: Proporción de sujetos con ARN del VIH-1 plasmático  $\geq 50$  copias/ml a la Semana 48 en función de las características basales clave (resultados *Snapshot*)**

| Características basales                                     |                             | Número de ARN del VIH-1 $\geq 50$ c/ml/Total Evaluado (%) |                            |
|---|-----------------------------|---|----------------------------|
|   |                             | Dosificación cada 2 meses (Q8W)                           | Dosificación mensual (Q4W) |
| Recuento de células CD4+ basales (células/mm <sup>3</sup> ) | <350                        | 1/35 (2,9)  | 1/27 (3,7)                 |
|   | 350 a <500                  | 1/96 (1,0)  | 0/89                       |
|   | $\geq 500$                  | 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 <sup>2</sup>       | 3/409 (0,7)   | 3/425 (0,7)                |
|   | $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> | 6/113 (5,3)   | 2/98 (2,0)                 |
| Edad (años)   | <35                         | 4/137 (2,9)   | 1/145 (0,7)                |
|   | 35 a <50                    | 3/242 (1,2)   | 2/239 (0,8)                |
|   | $\geq 50$                   | 2/143 (1,4)   | 2/139 (1,4)                |
| Exposición previa a VOCABRIA/rilpivirina.                   | Ninguna                     | 5/327 (1,5)   | 5/327 (1,5)                |
|   | 1-24 semanas                | 3/69 (4,3)  | 0/68                       |
|   | >24 semanas                 | 1/126 (0,8)   | 0/128                      |

IMC= Índice de masa corporal

En el estudio ATLAS-2M, las diferencias de tratamiento para la variable principal en función de las características basales (recuento de linfocitos CD4+, género, raza, IMC, edad y exposición previa a cabotegravir/rilpivirina) no fueron clínicamente significativas.

#### *Análisis post-hoc*

El análisis multivariante de los resultados agrupados de los estudios de Fase 3 (ATLAS, FLAIR y ATLAS-2M), que incluyen datos de 1.039 adultos con infección por el VIH sin exposición previa a VOCABRIA más rilpivirina, analizaron la influencia de las características virales basales y de los participantes, el régimen de dosificación y las concentraciones plasmáticas de fármaco post-basales en fallas virológicas confirmadas (CVF, por sus siglas en inglés) mediante modelos de regresión con un procedimiento de selección de variables. Hasta la Semana 48 en estos estudios, 13/1.039 (1,25%) participantes tuvieron CVF mientras recibían cabotegravir más rilpivirina.

Cuatro covariables se asociaron significativamente ( $P < 0,05$  para cada *odds ratio* ajustada) con un mayor riesgo de CVF: mutaciones de resistencia a rilpivirina basales identificadas mediante test genotípico de ADN proviral, subtipo A6/A1 del VIH-1 (asociado al polimorfismo L74I en la integrasa), concentración valle ( $C_{1au}$ ) de rilpivirina 4 semanas tras la dosis inyectable inicial, IMC de al menos 30 kg/m<sup>2</sup> (asociado a la farmacocinética de cabotegravir). Otras variables, incluida la dosificación Q4W o Q8W, género femenino u otros subtipos virales (distintos de A6/A1) no mostraron asociación significativa con el CVF. Ningún factor basal, cuando está presente de forma aislada, fue predictivo de fallo virológico. Sin embargo, una combinación de al menos 2 de los siguientes factores basales se asoció con un mayor riesgo de CVF: mutaciones de resistencia a rilpivirina, subtipo A6/A1 del VIH-1 o IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> (ver Tabla 5).

**Tabla 5: Resultados a la semana 48 por presencia a nivel basal de factores clave: mutaciones asociadas a resistencia a rilpivirina, Subtipo A6/A1<sup>1</sup> e IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>**

| Factores basales (número)             | Éxito virológico (%) <sup>2</sup>    | Fallo virológico confirmado (%) <sup>3</sup> |
|---------------------------------------|--------------------------------------|--|
| 0                                     | 694/732 (94,8)                       | 3/732 (0,41)                                 |
| 1                                     | 261/272 (96,0)                       | 1/272 (0,37) <sup>4</sup>                    |
| $\geq 2$                              | 25/35 (71,4)                         | 9/35 (25,7) <sup>5</sup>                     |
| TOTAL<br>(Intervalo de Confianza 95%) | 980/1.039 (94,3)<br>(92,74%; 95,65%) | 13/1.039 (1,25)<br>(0,67%; 2,13%)            |

<sup>1</sup>Clasificación del subtipo A1 o A6 del VIH-1 basada en el panel de la base de datos de secuencias del VIH de *Los Alamos National Library* (junio de 2020)

<sup>2</sup>Basado en el algoritmo *Snapshot* de la FDA de ARN <50 copias/ml.

<sup>3</sup>Definido como dos mediciones consecutivas de ARN del VIH >200 copias/ml.

<sup>4</sup>Valor predictivo positivo (PPV) <1%; Valor predictivo negativo (NVP): 98%; sensibilidad: 8%; especificidad: 74%

<sup>5</sup>PPV: 26%; NVP: 99,6%; sensibilidad: 69%; especificidad: 97,5%

#### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los estudios realizados con VOCABRIA inyectable en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la infección por el VIH-1.

#### **Propiedades farmacocinéticas**

La farmacocinética (PK) de cabotegravir es similar entre sujetos sanos con infección por el VIH. La variabilidad PK de cabotegravir es entre moderada y alta. En sujetos con infección por el VIH que participaron en estudios de Fase III, el CVb% entre sujetos para el C<sub>tau</sub> 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 6: Parámetros farmacocinéticos tras la administración de cabotegravir oral una vez al día, y de la inyección intramuscular inicial, mensual y cada 2 meses**

| Fase de dosificación                   | Régimen de dosificación | Media geométrica (Percentil 5 <sup>o</sup> ; 95 <sup>o</sup> ) <sup>a</sup> |                                  |                                  |
|--|-------------------------|---|----------------------------------|----------------------------------|
|  |                         | AUC <sub>(0-tau)</sub> <sup>b</sup><br>( $\mu\cdot h/ml$ )                  | C <sub>max</sub><br>( $\mu/ml$ ) | C <sub>tau</sub><br>( $\mu/ml$ ) |
| Dosificación inicial oral <sup>c</sup> | 30 mg una vez al día    | 145<br>(93,5; 224)  | 8,0<br>(5,3; 11,9)               | 4,6<br>(2,8; 7,5)                |
| Inyección inicial <sup>d</sup>         | 600 mg dosis inicial IM | 1.591<br>(714; 3.245)   | 8,0<br>(5,3; 11,9)               | 1,5<br>(0,65; 2,9)               |
| Inyección mensual <sup>e</sup>         | 400 mg mensual IM       | 2.415<br>(1.494; 3.645)   | 4,2<br>(2,5; 6,5)                | 2,8<br>(1,7; 4,6)                |
| Inyección cada 2 meses <sup>e</sup>    | 600 mg cada 2 meses IM  | 3.764<br>(2.431; 5.857)   | 4,0<br>(2,3; 6,8)                | 1,6<br>(0,8; 3,0)                |

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> tau es el intervalo de dosificación: 24 horas para la administración oral; 1 mes para las inyecciones IM de la suspensión inyectable de liberación prolongada.

<sup>c</sup> Los valores de los parámetros farmacocinéticos de la dosificación inicial oral representan el estado estacionario.

<sup>d</sup> Los valores de AUC<sub>(0-tau)</sub> y C<sub>max</sub> de la inyección inicial reflejan principalmente los valores posteriores a la dosificación oral porque la inyección inicial se administró el mismo día que la última dosis oral; sin embargo, el valor de C<sub>tau</sub> a la Semana 4 refleja la inyección inicial.

<sup>e</sup> Los valores de los parámetros farmacocinéticos de la inyección mensual y cada 2 meses representan los datos a la Semana 48.

### Absorción

Cabotegravir inyectable exhibe una cinética de absorción limitada (*flip-flop*) como resultado de la lenta absorción desde el músculo glúteo hacia la circulación sistémica, resultando en concentraciones plasmáticas sostenidas. Después de una única dosis intramuscular, las concentraciones plasmáticas de cabotegravir son detectables el primer día y aumentan gradualmente hasta alcanzar una concentración máxima en plasma en una mediana de  $T_{max}$  de 7 días. Se ha detectado cabotegravir en plasma hasta 52 semanas o más, tras la administración de una única inyección. El estado estacionario farmacocinético se alcanza a las 44 semanas.

La exposición plasmática a cabotegravir aumenta proporcionalmente o ligeramente menos que proporcionalmente a la dosis, tras inyección IM única y repetida con dosis que oscilan entre 100 y 800 mg.

### Distribución

Cabotegravir se une en gran medida (>99%) a las proteínas plasmáticas humanas, según los datos *in vitro*. Tras la administración de comprimidos orales, el volumen de distribución oral aparente medio ( $V_z/F$ ) en plasma fue de 12,3 L. En humanos, la estimación del  $V_c/F$  de cabotegravir en plasma fue de 5,27 L y el  $V_p/F$  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 proporción de concentración en tejido cervical y vaginal:plasma osciló entre 0,16 y 0,28 y la mediana de la proporción de concentración en tejido rectal:plasma fue  $\leq 0,08$  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 cabotegravir 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 el 100% y de <2 c/ml en 15/16 (94%) de los sujetos. Al mismo tiempo, el ARN del VIH-1 plasmático (n=18) fue de <50 c/ml en el 100% y de <2 c/ml en 12/18 (66,7%) de los sujetos.

*In vitro*, cabotegravir no fue sustrato del polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1, OATP1B3 o transportador de cationes orgánicos (OCT1).

### Metabolismo

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 metabolito glucurónico (75% de la radioactividad urinaria, 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 vida media aparente 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 vida media 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 estudios con sujetos sanos y con infección por 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  $C_{12h}$  de cabotegravir en el estado estacionario tras la administración de una inyección de acción prolongada, en comparación con sujetos con genotipos asociados a un metabolismo normal a través de UGT1A1. Estas diferencias no se consideran clínicamente relevantes. No se requiere un ajuste de dosis en sujetos con polimorfismos UGT1A1.

#### Poblaciones especiales de pacientes

##### *Género*

Los análisis farmacocinéticos poblacionales no revelaron que el género tuviera un efecto clínicamente relevante sobre la exposición a cabotegravir, por lo que no es necesario un ajuste de dosis en función del género.

##### *Raza*

Los análisis farmacocinéticos poblacionales no revelaron que la raza tuviera un efecto clínicamente relevante sobre la exposición a cabotegravir, por lo que no es necesario un ajuste de dosis en función de la raza.

##### *Índice de masa corporal (IMC)*

Los análisis farmacocinéticos poblacionales no revelaron que el IMC tuviera un efecto clínicamente relevante sobre la exposición a cabotegravir, por lo que no es necesario el ajuste de dosis en función del IMC.

##### *Pacientes de edad avanzada*

Los análisis farmacocinéticos poblacionales de cabotegravir no revelaron que la edad tuviera un efecto clínicamente relevante sobre la exposición a cabotegravir. Los datos farmacocinéticos en sujetos de >65 años de edad son limitados.

##### *Insuficiencia renal*

No se observaron diferencias farmacocinéticas clínicamente importantes entre sujetos con insuficiencia renal grave ( $CL_{cr} < 30$  ml/min y no en diálisis) y sujetos sanos comparados. No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a grave (no en diálisis). No se ha estudiado cabotegravir en pacientes en diálisis.

##### *Insuficiencia hepática*

No se observaron diferencias farmacocinéticas clínicamente importantes entre sujetos con insuficiencia hepática moderada y sujetos sanos comparados. No es necesario un 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.

## **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

VOCABRIA debe ser prescrito por un médico con experiencia en el manejo de la infección por VIH. Cada inyección se debe administrar por un profesional de la salud.

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 de la salud deben haber seleccionado cuidadosamente a los pacientes que se ajusten al calendario de inyecciones requerido y aconsejar a los pacientes 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 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

## Posología

### Adultos

#### Dosificación inicial oral

Antes de comenzar VOCABRIA inyectable, se debe tomar cabotegravir oral junto con rilpivirina oral durante aproximadamente un mes (al menos 28 días) para evaluar la tolerabilidad a cabotegravir y a rilpivirina (ver sección **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**). Se debe tomar un comprimido de 30 mg de cabotegravir con un comprimido de 25 mg de rilpivirina, una vez al día. Cuando se administran los comprimidos de cabotegravir con rilpivirina, se deben tomar con una comida (ver la información de prescribir de cabotegravir comprimidos).

#### Dosificación mensual (tratamiento aplicable para la presentación del vial por 2 ml)

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

En el último día de dosificación inicial oral, la dosis inicial recomendada de VOCABRIA inyectable en adultos es una única inyección intramuscular de 600 mg. VOCABRIA inyectable y rilpivirina inyectable se deben administrar mediante inyección glútea en lugares separados en la misma visita.

##### *Inyecciones de continuación (400 mg correspondientes a una dosis de 2 ml)*

Tras la inyección inicial, la dosis de las inyecciones de continuación de VOCABRIA en adultos es una única inyección intramuscular mensual de 400 mg. VOCABRIA inyectable y rilpivirina inyectable se deben administrar mediante inyección glútea en lugares separados en la misma visita. Las inyecciones se pueden administrar a los pacientes hasta 7 días antes o después de la fecha programada para la inyección mensual de 400 mg.

**Tabla 7: Pauta recomendada de dosificación inicial oral e intramuscular mensual en adultos**

|             | DOSIFICACION INICIAL ORAL           | INYECCIÓN INICIAL | INYECCIONES DE CONTINUACIÓN |
|-------------|-------------------------------------|-------------------|-----------------------------|
| Medicamento | Durante el mes 1 (al menos 28 días) | Mes 2             | Mes 3 en adelante           |
| VOCABRIA    | 30 mg una vez al día                | 600 mg            | 400 mg mensual              |
| Rilpivirina | 25 mg una vez al día                | 900 mg            | 600 mg mensual              |

#### Dosificación cada 2 meses

##### *Inyecciones iniciales – separadas 1 mes (dosis de 600 mg)*

En el último día de dosificación inicial oral, la dosis inicial recomendada de VOCABRIA inyectable en adultos es una única inyección intramuscular de 600 mg (mes 2).



Un mes más tarde (mes 3), se debe administrar una segunda inyección intramuscular de VOCABRIA de 600 mg. Los pacientes pueden recibir la segunda de las inyecciones iniciales de 600 mg hasta 7 días antes o después de la fecha programada de dosificación.

Las inyecciones de VOCABRIA y rilpivirina se deben administrar mediante inyección glútea en lugares separados en la misma visita.

*Inyecciones de continuación – separadas 2 meses (dosis de 600 mg)*

Tras las inyecciones iniciales, la dosis de continuación recomendada de VOCABRIA en adultos es una única inyección intramuscular de 600 mg (mes 5 en adelante) administrada cada 2 meses. Las inyecciones de VOCABRIA y rilpivirina se deben administrar mediante inyección glútea en lugares separados en la misma visita. Los pacientes pueden recibir las inyecciones hasta 7 días antes o después de la fecha programada para la inyección de 600 mg cada 2 meses.

**Tabla 8: Pauta recomendada de dosificación inicial oral e intramuscular cada 2 meses en adultos**

|                    | <b>DOSIFICACION INICIAL ORAL</b>           | <b>INYECCIONES INICIALES (separadas un mes)</b> | <b>INYECCIONES DE CONTINUACIÓN (separadas dos meses)</b> |
|--------------------|--|---|--|
| <b>Medicamento</b> | <b>Durante el mes 1 (al menos 28 días)</b> | <b>Mes 2 y 3</b>                                | <b>Mes 5 en adelante</b>                                 |
| VOCABRIA           | 30 mg una vez al día                       | 600 mg  | 600 mg   |
| Rilpivirina        | 25 mg una vez al día                       | 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 la Tabla 9 para consultar las recomendaciones posológicas tras una inyección omitida.

*Omisión de la inyección mensual*

Si un paciente tiene previsto omitir una visita programada de inyección de VOCABRIA más de 7 días, se puede usar el tratamiento 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. Para pautas orales que duren más de dos meses, se recomienda usar un tratamiento oral alternativo.

La primera dosis de un tratamiento 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 9.



**Tabla 9: Recomendaciones posológicas de VOCABRIA inyectable después de la omisión de las inyecciones o del tratamiento oral para pacientes con dosificación de inyección mensual**

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

*Inyección cada 2 meses omitida*

Si un paciente anticipa que no va a poder asistir a una visita programada de inyección de VOCABRIA por más de 7 días, se puede usar el tratamiento oral (un comprimido de 30 mg de cabotegravir y un comprimido de 25 mg de rilpivirina, una vez al día) para reemplazar una visita de inyección cada 2 meses. Para pautas orales que duren más de dos meses, se recomienda usar un tratamiento oral alternativo.

La primera dosis de una pauta oral se debe tomar aproximadamente dos meses (+/- 7 días) después de las últimas dosis inyectables de cabotegravir y rilpivirina. La dosificación inyectable se debe reanudar el día en que se complete la dosificación oral, como se recomienda en la Tabla 10.

**Tabla 10: Recomendaciones posológicas de VOCABRIA después de la omisión de las inyecciones o del tratamiento oral para pacientes con dosificación de inyección cada dos meses**

| Visita de inyección omitida                 | Tiempo transcurrido desde la última inyección | Recomendación (todas las inyecciones son de 3 ml)   |
|---|---|---|
| Inyección 2 (mes 3)                         | ≤2 meses                                      | Reanudar con la inyección de 600 mg tan pronto como sea posible y luego continuar con la pauta de dosificación cada 2 meses.  |
|   | >2 meses                                      | Reiniciar al paciente con la dosis de 600 mg, seguido de una segunda inyección inicial de 600 mg un mes después. Después continuar con la pauta de dosificación cada 2 meses. |
| Inyección 3 o posterior (mes 5 en adelante) | ≤3 meses                                      | Reanudar con la inyección de 600 mg tan pronto como sea posible y luego continuar con la pauta de dosificación cada 2 meses.  |
|   | >3 meses                                      | Reiniciar al paciente con la dosis de 600 mg, seguido de una segunda inyección inicial de 600 mg un mes después. Después continuar con la pauta de dosificación cada 2 meses. |

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada. Hay datos limitados disponibles acerca del uso de cabotegravir en pacientes de 65 años de edad y más (ver sección **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS- Propiedades farmacocinéticas**).

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a grave (CLcr <30 ml/min y no en diálisis [ver sección **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades farmacocinéticas**]). 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 (Child-Pugh clase A o B). No se ha estudiado cabotegravir en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C, [ver sección **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS- Propiedades farmacocinéticas**]). Si se administra a un paciente con insuficiencia hepática grave, cabotegravir se debe usar con precaución.

#### ***Población pediátrica***

No se ha establecido la seguridad y eficacia de cabotegravir en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. No se dispone de datos.

#### **Modo de administración**

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

VOCABRIA inyectable debe ser administrado por un profesional de la salud. Para consultar las instrucciones de administración, ver "Instrucciones de Uso" en el prospecto.

La inyección de VOCABRIA siempre se debe coadministrar con la inyección de rilpivirina. El orden de las inyecciones no es importante. Se debe consultar la información de prescribir de rilpivirina inyectable para conocer la dosis recomendada.

Cuando se administre una inyección de VOCABRIA, el profesional de la salud 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 suspensión. 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.

#### Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

#### Medicamento en suspensión en la 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.

#### 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).

#### **Instrucciones de uso**

**Esta información está destinada únicamente a profesionales de la salud:**

**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 de preparación para ambos medicamentos son los mismos.

Cabotegravir y rilpivirina son solo para uso intramuscular. Ambas inyecciones se deben administrar cada una en un glúteo. El orden de administración no es importante.

**Nota:** Se recomienda la zona ventroglútea.



### Información de conservación

• Conservar a temperatura no superior a los 30 °C.

**No** congelar.

#### Vial de Cabotegravir

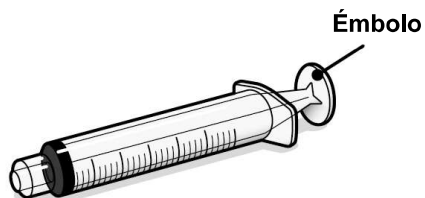


**Tapa del vial**  
(tapón de goma bajo la tapa)

#### Adaptador del vial



#### Jeringa



Émbolo

#### Aguja de inyección



Protector de aguja

Capuchón de aguja

### Su envase contiene

- 1 vial de cabotegravir
- 1 adaptador del vial
- 1 jeringa
- 1 aguja de inyección

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

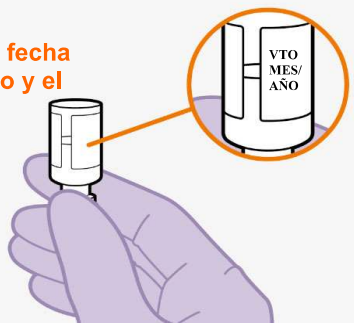
### También necesitará

- Guantes no estériles
- 2 toallitas impregnadas en alcohol
- 2 gasas
- Un recipiente adecuado para desechar objetos punzantes
- 1 envase de rilpivirina 3 ml  
Asegúrese de disponer del envase de rilpivirina antes de comenzar.

### Preparación

#### 1. Inspeccione el vial

Compruebe la fecha de vencimiento y el medicamento



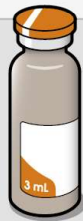
- Compruebe que no haya pasado la fecha de vencimiento.
- Inspeccione el vial inmediatamente. Si observa partículas extrañas, no utilice el producto.

**Nota:** El vial de Cabotegravir es de vidrio color topacio.  
**No utilizar** si ha pasado la fecha de vencimiento.

#### 2. Espere 15 minutos

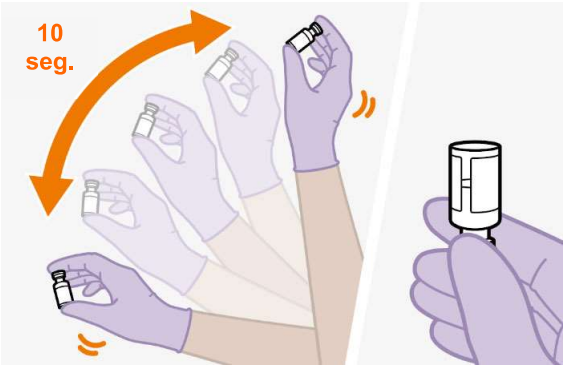
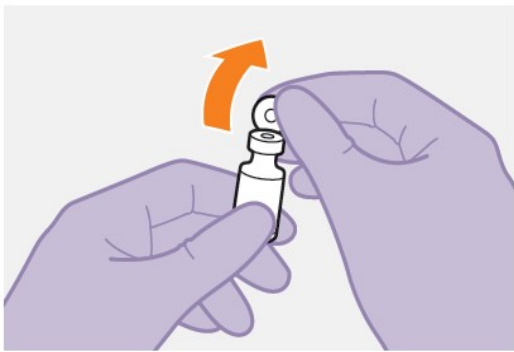
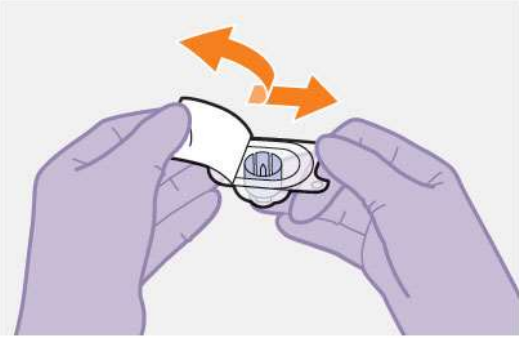


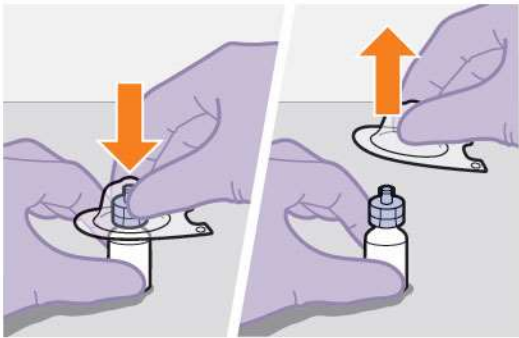
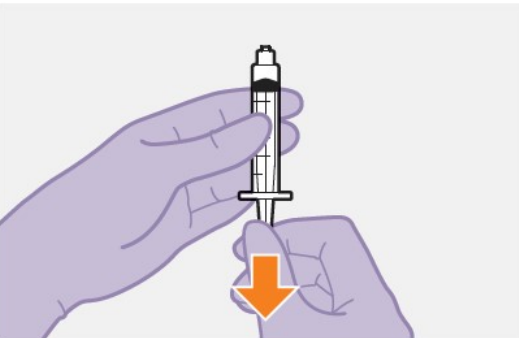
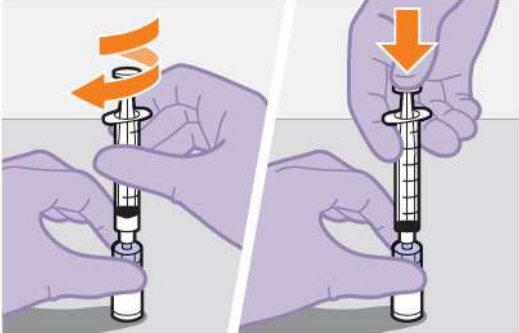
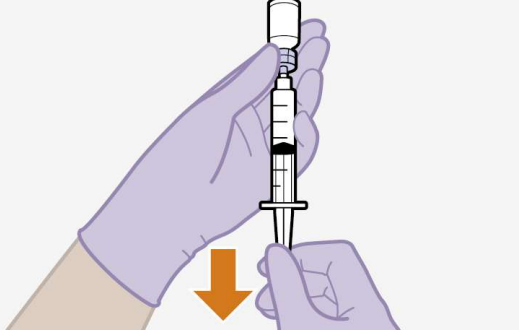
Espere 15 minutos

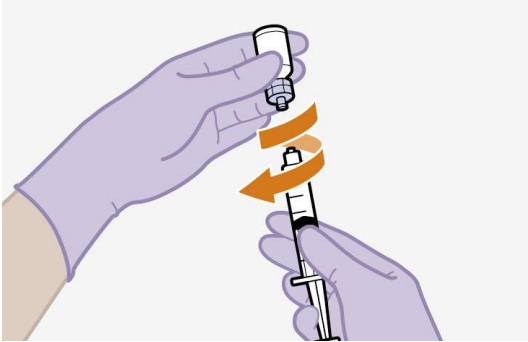
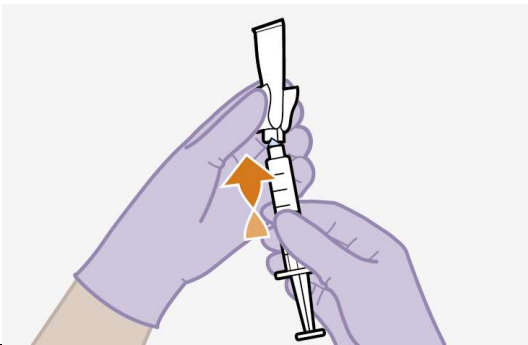
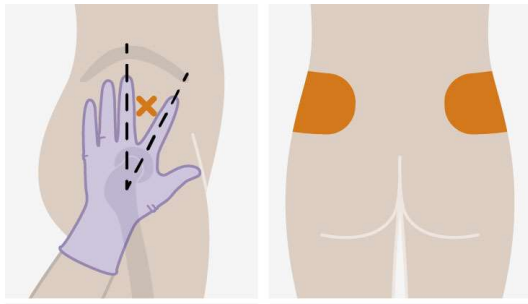
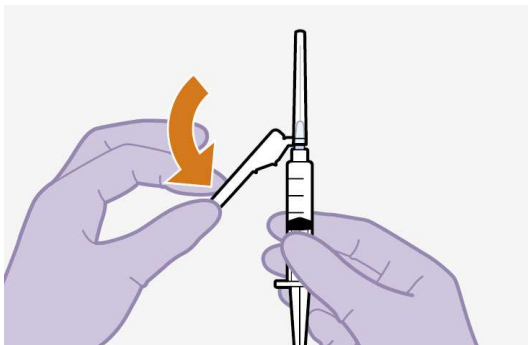


- Si el envase se ha conservado en la heladera, sáquelo y espere al menos 15 minutos antes de administrar la inyección, para permitir que el medicamento alcance la temperatura ambiente.

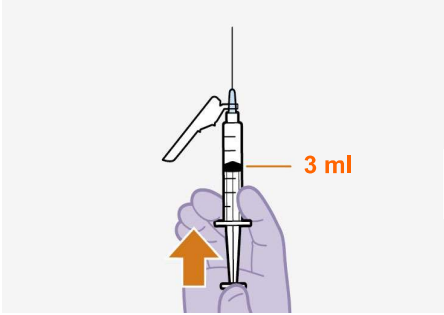

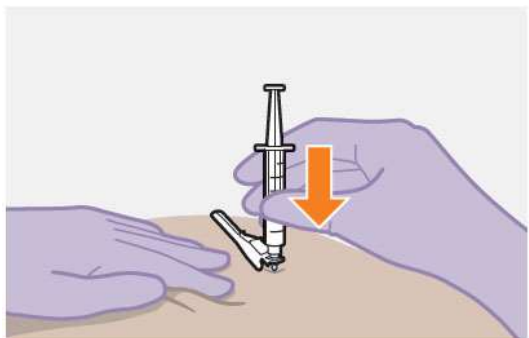
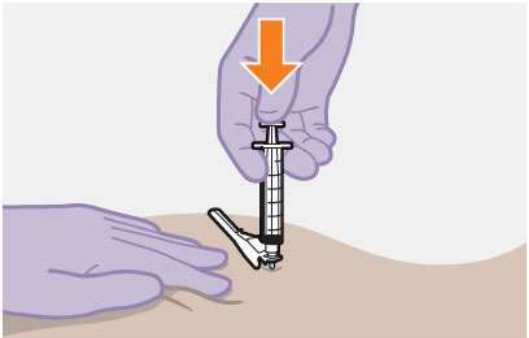
#### 3. Agite vigorosamente

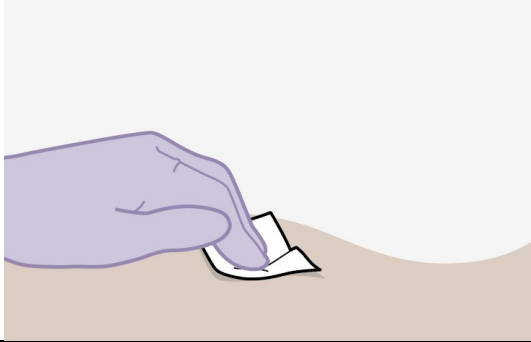
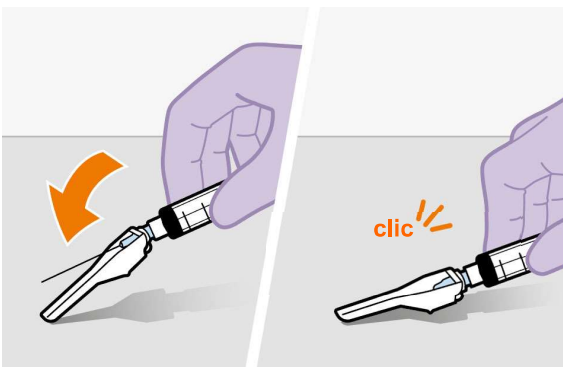
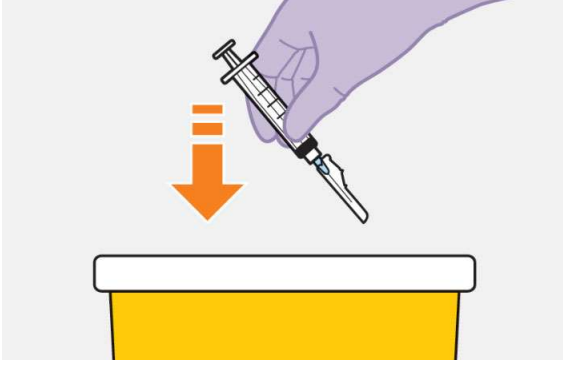
|   |   |
|---|---|
|    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sostenga el vial firmemente y agite vigorosamente durante 10 segundos como se muestra.</li> <li>• Invierta el vial y compruebe la resuspensión. Debería verse uniforme. Si la suspensión no es uniforme, vuelva a agitar el vial.</li> <li>• Es normal que se vean pequeñas burbujas de aire.</li> </ul> |
| <p><b>4. Retire la tapa del vial</b></p>  |   |
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Retire la tapa del vial.</li> <li>• Limpie el tapón de goma con una toallita impregnada en alcohol.</li> </ul> <p><b>No permita</b> que nada toque el tapón de goma después de limpiarlo.</p>  |
| <p><b>5. Abra el adaptador del vial</b></p>   |   |
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Retire el papel protector del adaptador del vial.</li> </ul> <p><b>Nota:</b> Mantenga el adaptador dentro de su embalaje hasta el siguiente paso.</p>  |
| <p><b>6. Fije el adaptador de vial</b></p>  |   |


|   |  |
|---|--|
|    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Presione el adaptador del vial directamente hacia abajo sobre el vial usando el empaque, como se muestra. El adaptador del vial debe ajustarse firmemente en su lugar.</li> <li>• Cuando esté listo, retire el envase del adaptador del vial, como se muestra.</li> </ul> |
| <p><b>7. Prepare la jeringa</b></p>   |  |
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Extraiga la jeringa de su envoltorio.</li> <li>• Introduzca 1 ml de aire en la jeringa. Esto facilitará la extracción del líquido más tarde.</li> </ul>   |
| <p><b>8. Acople la jeringa</b></p>  |  |
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sujete el adaptador del vial y el vial firmemente, como se muestra.</li> <li>• Enrosque la jeringa firmemente sobre el adaptador del vial.</li> <li>• Presione el émbolo hasta el fondo para introducir el aire en el vial.</li> </ul>                                    |
| <p><b>9. Extraiga la dosis lentamente</b></p>                                       |  |
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> </ul>  |
| <p><b>10. Desenrosque la jeringa</b></p>  |  |

|  |   |
|--|---|
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Desenrosque la jeringa del adaptador del vial, sujetando el adaptador del vial como se muestra.</li> </ul> <p><b>Nota:</b> Mantenga la jeringa hacia arriba para evitar goteo. Compruebe que la suspensión de cabotegravir se vea uniforme y de un color blanco a rosa claro.</p>                                  |
| <p><b>11. Acople la aguja</b></p>    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abra el envoltorio de la aguja hasta la mitad para exponer el cono de la aguja.</li> <li>• Manteniendo la jeringa hacia arriba, enrosque la jeringa firmemente en la aguja.</li> <li>• Retire completamente el envoltorio de la aguja.</li> </ul>  |
| <p><b>Inyección</b></p>  |   |
| <p><b>12. Prepare la zona de inyección</b></p>  <p style="text-align: center;"> <span data-bbox="411 1422 564 1451">Ventroglútea</span> <span data-bbox="683 1422 836 1451">Dorsoglútea</span> </p> | <p>Las inyecciones se deben administrar en los glúteos.</p> <p>Elija entre las siguientes zonas para la inyección:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ventroglútea (recomendada)</li> <li>• Dorsoglútea (cuadrante superior externo)</li> </ul> <p><b>Nota:</b> Sólo para uso intramuscular glúteo. <b>No lo inyecte por vía intravenosa.</b></p> |
| <p><b>13. Retire el capuchón</b></p>    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pliegue hacia abajo el protector de la aguja.</li> <li>• Retire el capuchón de la aguja.</li> </ul>  |
| <p><b>14. Deseche el líquido sobrante</b></p>  |   |



|  |  |
|--|--|
|                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>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.</li> </ul> <p><b>Nota:</b> Limpie la zona de inyección con una toallita impregnada en alcohol. Deje que la piel se seque al aire antes de continuar.</p> |
| <p><b>15. Estire la piel</b></p>     | <p>Utilice la técnica de inyección en Z para minimizar el goteo de medicamento en el lugar de inyección.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Estire la piel que cubre el lugar de inyección, desplazándola aproximadamente unos 2,5 cm (1 pulgada).</li> <li>Manténgala sujeta en esta posición para la inyección.</li> </ul>                             |
| <p><b>16. Inserte la aguja</b></p>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Inserte la aguja por completo, o en la medida necesaria para llegar al músculo.</li> </ul>  |
| <p><b>17. Inyecte la dosis</b></p>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Mantenga la piel estirada y presione el émbolo lentamente hasta el fondo.</li> <li>Asegúrese de que la jeringa quede vacía.</li> <li>Retire la aguja e inmediatamente suelte la piel estirada.</li> </ul>   |
| <p><b>18. Examine el lugar de inyección</b></p>  |  |

|   |   |
|---|---|
|    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aplique presión en el lugar de inyección utilizando una gasa.</li> <li>• Si sangra, se puede utilizar un pequeño apósito.</li> </ul> <p><b>No masajee la zona.</b></p>   |
| <p><b>19. Cubra la aguja</b></p>  |   |
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pliegue el protector de la aguja sobre ésta.</li> <li>• Utilice una superficie dura para aplicar presión y fijar el protector de la aguja correctamente.</li> <li>• El protector de la aguja hará clic cuando se bloquee.</li> </ul> |
| <p><b>Tras la inyección</b></p>   |   |
| <p><b>20. Deseche la jeringa de forma segura</b></p>                                |   |
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Deseche las agujas, jeringas, viales y adaptadores de viales usados, de acuerdo con la normativa local de salud y seguridad.</li> </ul>  |
| <p><b>Repita para el segundo medicamento</b></p>                                    |   |

|   |   |
|---|---|
|  | <p>Si aún no ha inyectado ambos medicamentos, siga los pasos de preparación e inyección para rilpivirina, que tiene sus propias instrucciones de uso.</p> |
|---|---|

### 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 heladera, ¿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, pero asegúrese de que el vial no supere los 30 °C.

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 de la salud. La inyección no se debe administrar en ninguna otra zona.

### CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección **FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA**.

La coadministración con rifampicina, rifapentina, carbamazepina, oxocarbazepina, fenitoína o fenobarbital (ver sección **Interacciones medicamentosas**).

### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

**Riesgo de resistencias tras la interrupción del tratamiento**

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

Si se sospecha un fracaso virológico, se debe instaurar un tratamiento alternativo lo antes posible.

**Propiedades de acción prolongada de VOCABRIA inyectable**

Los médicos deben tener en cuenta las características de liberación prolongada de VOCABRIA inyectable cuando se interrumpa el medicamento (ver secciones **Interacciones medicamentosas**, **Fertilidad, embarazo y lactancia**, **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias**).

y **SOBREDOSIFICACIÓN**) ya que pueden permanecer concentraciones residuales de cabotegravir en la circulación sistémica de los pacientes durante periodos prolongados de tiempo (hasta 12 meses o más).

#### Factores basales asociados a fracaso virológico

Antes de comenzar el tratamiento, se debe tener en cuenta que el análisis multivariante indica que la combinación de al menos 2 de los siguientes factores basales puede estar asociada con un mayor riesgo de fracaso virológico: mutaciones archivadas de resistencia a rilpivirina, subtipo A6/A1 del VIH-1 o IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. 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  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> (ver sección **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades farmacodinámicas**).

#### Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad en asociación con otros inhibidores de la integrasa. Estas reacciones se caracterizaron como erupción cutánea, hallazgos constitucionales y, a veces, disfunción orgánica, incluyendo lesiones hepáticas. A pesar de que dichas reacciones no se han observado hasta el momento en asociación con VOCABRIA, los médicos deben permanecer atentos e interrumpir inmediatamente la administración de VOCABRIA y de otros medicamentos sospechosos si se desarrollan signos o síntomas de hipersensibilidad (incluyendo, pero no limitado 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. Se recomienda la dosificación inicial oral para ayudar a identificar pacientes que pudieran tener riesgo de sufrir una reacción de hipersensibilidad (ver sección **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**, y Propiedades de acción prolongada de VOCABRIA inyectable).

#### Hepatotoxicidad

Se ha notificado hepatotoxicidad en un número limitado de pacientes que recibían VOCABRIA con y sin enfermedad hepática conocida preexistente (ver sección **REACCIONES ADVERSAS**). 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 con 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 con hepatitis B. Los médicos se deben referir a las guías actuales de tratamiento de la infección del VIH en pacientes co-infectados con el virus de la hepatitis B.

Hay datos limitados disponibles en pacientes co-infectados con hepatitis C. Se recomienda monitorizar la función hepática en pacientes co-infectados con hepatitis C.

#### Interacción con otros medicamentos

Se debe tener precaución al prescribir VOCABRIA inyectable junto con medicamentos que puedan reducir su exposición (ver sección **Interacciones medicamentosas**).

El uso concomitante de VOCABRIA inyectable junto con rifabutina no está recomendado (ver sección **Interacciones medicamentosas**).

#### Transmisión del VIH

A pesar de que se ha probado que la supresión viral con un tratamiento antirretroviral eficaz reduce de manera sustancial el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones para prevenir la transmisión, conforme a las guías nacionales.

#### Síndrome de reconstitución inmune

En pacientes con infección por VIH que presentan deficiencia inmunitaria grave en el momento de iniciar un tratamiento antirretroviral combinado CART, (por sus siglas en inglés), 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 CART. 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 autoinmunes (como por ejemplo la enfermedad 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 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.

#### **Interacciones medicamentosas**

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 **CONTRAINDICACIONES** y Tabla 11 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 recomienda un ajuste de dosis para VOCABRIA en presencia de inhibidores de UGT1A1 (por ejemplo, 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 coadministre con inhibidores de la P-gp o la BCRP.

#### Efecto de cabotegravir sobre 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 (por ejemplo, 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 **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**). 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 nucleosídicos de la transcriptasa reversa, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa, inhibidores de la integrasa, inhibidores de entrada, o ibalizumab.

No se han realizado estudios de interacción de fármaco con cabotegravir inyectable. Los datos de interacción del fármaco que se proporcionan en la Tabla 11 se han obtenidos de estudios con cabotegravir oral (el aumento se indica como “↑”, disminución como “↓”, sin cambio como “↔”, el

área bajo la curva de concentración versus tiempo como "AUC", la concentración máxima observada como "C<sub>max</sub>", la concentración al final del intervalo de administración como "C<sub>T</sub>").

**Tabla 11: Interacciones con otros medicamentos**

| Medicamentos por áreas terapéuticas                                | Interacción<br>Cambio en la media geométrica (%)  | Recomendaciones relativas a la coadministración   |
|--|---|---|
| <i>Medicamentos antirretrovirales para el HIV-1</i>                |   |   |
| Inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa reversa: Etravirina  | Cabotegravir ↔<br>AUC ↑ 1%<br>C <sub>max</sub> ↑ 4%<br>C <sub>T</sub> ↔ 0%  | Etravirina no cambió significativamente la concentración plasmática de cabotegravir. No es necesario ajustar la dosis de VOCABRIA cuando se inician las inyecciones tras el uso de etravirina.  |
| Inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa reversa: Rilpivirina | Cabotegravir ↔<br>AUC ↑ 12%<br>C <sub>max</sub> ↑ 5%<br>C <sub>T</sub> ↑ 14%<br><br>Rilpivirina ↔<br>AUC ↓ 1%<br>C <sub>max</sub> ↓ 4%<br>C <sub>T</sub> ↓ 8% | Rilpivirina no cambió significativamente la concentración plasmática de cabotegravir. No es necesario ajustar la dosis de VOCABRIA inyectable cuando se coadministre con rilpivirina.   |
| <i>Anticonvulsivantes</i>  |   |   |
| Carbamazepina<br>Oxcarbazepina<br>Fenitoína<br>Fenobarbital        | Cabotegravir ↓  | Los inductores metabólicos pueden disminuir significativamente la concentración plasmática de cabotegravir. El uso concomitante está contraindicado (ver sección <b>CONTRAINDICACIONES</b> ).   |
| <i>Antimicobacterianos</i>   |   |   |
| Rifampicina  | Cabotegravir ↓<br>AUC ↓ 59%<br>C <sub>max</sub> ↓ 6%  | 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 coadministración de VOCABRIA con rifampicina y la coadministración de VOCABRIA con rifampicina está contraindicada (ver sección <b>CONTRAINDICACIONES</b> ). |
| Rifapentina  | Cabotegravir ↓  | Rifapentina puede disminuir significativamente la concentración plasmática de cabotegravir. El uso concomitante está contraindicado (ver sección <b>CONTRAINDICACIONES</b> ).   |
| Rifabutina   | Cabotegravir ↓<br>AUC ↓ 21%<br>C <sub>max</sub> ↓ 17%<br>C <sub>T</sub> ↓ 8%  | 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 ↔<br>AUC ↑ 2%<br>C <sub>max</sub> ↓ 8%<br>C <sub>T</sub> ↔ 0%<br><br>LNG ↔   | Cabotegravir no cambió significativamente las concentraciones plasmáticas de etinilestradiol y levonorgestrel a un nivel clínicamente relevante. No es necesario ajustar la dosis de anticonceptivos orales cuando se coadministren con VOCABRIA.   |



|  |   |  |
|--|---|--|
|  | AUC ↑ 12%<br>C <sub>max</sub> ↑ 5%<br>C <sub>t</sub> ↑ 7% |  |
|--|---|--|

## **Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad**

### Carcinogénesis y mutagénesis

Cabotegravir no fue mutagénico o clastogénico en ensayos *in vitro* en bacterias y cultivos de células de mamíferos, ni en ensayos *in vivo* de micronúcleos en roedores. Cabotegravir no fue carcinogénico en estudios a largo plazo en el ratón y la rata.

### Estudios de toxicología reproductiva

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, por sus siglas en inglés]).

En un estudio de desarrollo embrionario 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 o 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 de 14 y 28 días en monos, 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 reacciones adversas ni nuevas toxicidades en órganos diana (a exposiciones >30 veces la exposición en humanos a la MRHD de dosis IM de 400 mg).

## **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 **Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad**). No se conoce la relevancia para el embarazo humano.

No se recomienda 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 **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

#### Lactancia

Aunque no se ha confirmado en humanos, se espera que cabotegravir se excrete a través de la leche materna en base a datos en animales. El cabotegravir puede estar presente en la leche materna hasta 12 meses o más después de la última inyección de cabotegravir.

Se recomienda que las mujeres infectadas por el VIH no amamenten a sus hijos bajo ninguna circunstancia para evitar la transmisión del VIH.

#### Fertilidad

No hay datos sobre el efecto de cabotegravir en la fertilidad humana masculina o femenina. Los estudios realizados en animales no sugieren efectos de cabotegravir sobre la fertilidad masculina o femenina (ver sección **Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad**).

#### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinas**

Se debe informar a los pacientes 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.

#### **REACCIONES ADVERSAS**

##### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas (RA) que se notificaron más frecuentemente de los estudios de dosificación mensual fueron reacciones en el lugar de inyección (hasta un 84%), cefalea (hasta un 12%) y pirexia<sup>4</sup> (10%).

Las RA más frecuentemente notificadas en la dosificación cada 2 meses en el estudio ATLAS-2M, fueron reacciones en el lugar de inyección (76%), cefalea (7%) y pirexia<sup>4</sup> (7%).

##### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas identificadas para cabotegravir y rilpivirina, de acuerdo al sistema de clasificación de órganos y por frecuencia, se especifican en la Tabla 12. 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 12: Resumen de reacciones adversas<sup>1</sup>**

| <b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b> | <b>Categoría de frecuencia</b> | <b>Reacciones adversas para el régimen de VOCABRIA + rilpivirina</b>          |
|--|--------------------------------|---|
| Trastornos psiquiátricos                           | Frecuentes                     | Depresión<br>Ansiedad<br>Sueños anormales<br>Insomnio                         |
| Trastornos del sistema nervioso                    | Muy frecuentes                 | Cefalea   |
|  | Frecuentes                     | Mareo   |
|  | Poco frecuentes                | Somnolencia<br>Reacciones vasovagales (en respuesta a inyecciones)            |
| Trastornos gastrointestinales                      | Frecuentes                     | Náuseas<br>Vómitos<br>Dolor abdominal <sup>2</sup><br>Flatulencias<br>Diarrea |

|   |                 |   |
|---|-----------------|---|
| Trastornos hepato biliares  | Poco frecuentes | Hepatotoxicidad   |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo                     | Frecuentes      | Erupción <sup>3</sup>   |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo            | Frecuentes      | Mialgia   |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Muy frecuentes  | Reacciones en el lugar de inyección (dolor y molestia, nódulo, induración)<br>Pirexia <sup>4</sup>                              |
|   | Frecuentes      | Reacciones en el lugar de inyección (hinchazón, eritema, prurito, cardenales, calor, hematoma)<br>Fatiga<br>Astenia<br>Malestar |
|   | Poco frecuentes | Reacciones en el lugar de inyección (celulitis, absceso, anestesia, hemorragia, decoloración)                                   |
| Observaciones complementarias                                     | Frecuentes      | Aumento de peso   |
|   | Poco frecuentes | Aumento de las transaminasas<br>Aumento de bilirrubina en sangre  |

<sup>1</sup>La frecuencia de las reacciones adversas identificadas se basa en todos los acontecimientos aparecidos notificados y no se limita a aquellos considerados al menos posiblemente relacionados por el investigador.

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

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

<sup>4</sup>Pirexia incluye los siguientes términos preferentes agrupados en MedDRA: sensación de mucho calor, temperatura corporal elevada.

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

##### *Reacciones locales en el lugar de inyección (ISR, por sus siglas en inglés)*

Un 1% de los pacientes interrumpieron el tratamiento con VOCABRIA más rilpivirina por ISR. Cuando se dosificó mensualmente, hasta un 84% de los sujetos notificaron ISR; de 30.393 inyecciones, se notificaron 6.815 ISR. Cuando se dosificó cada 2 meses, 76% de los pacientes notificaron ISR; de 8.470 inyecciones, se notificaron 2.507 ISR.

Las ISR 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 ISR graves (Grado 3). Globalmente, la duración media de las ISR fue de 3 días. El porcentaje de sujetos que notificaron ISR disminuyó con el tiempo.

##### *Aumento de peso*

A la 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 (CAR) ganaron una mediana de 1,0 kg (análisis agrupado). En los estudios individuales FLAIR y ATLAS, la mediana de la ganancia de peso en los brazos de VOCABRIA más rilpivirina fue de 1,3 kg y 1,8 kg respectivamente, en comparación con 1,5 kg y 0,3 kg en los brazos de CAR.

A la Semana 48, en el estudio ATLAS-2M la mediana de ganancia de peso en los dos brazos de dosificación de VOCABRIA más rilpivirina mensual y cada 2 meses fue de 1,0 kg.

#### *Cambios en los análisis bioquímicos*

Con el tratamiento de VOCABRIA más rilpivirina se observaron pequeños incrementos no progresivos de la bilirrubina total (sin ictericia clínica). Estos cambios no se consideran clínicamente relevantes, ya que probablemente reflejan la competencia entre cabotegravir y la bilirrubina no conjugada por una vía de clearance 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 **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Se observaron niveles elevados de lipasas con VOCABRIA más rilpivirina en los estudios clínicos; la incidencia de los aumentos de Grado 3 y 4 de lipasa fue mayor para VOCABRIA más rilpivirina en comparación con el CAR. Estas elevaciones fueron generalmente asintomáticas y no dieron lugar a la interrupción del tratamiento de VOCABRIA más rilpivirina. En el estudio ATLAS-2M se notificó un caso de pancreatitis mortal con aumento de Grado 4 de lipasa y presencia de factores de confusión (incluidos antecedentes de pancreatitis), para el cual no se pudo descartar la causalidad del régimen inyectable.

#### Notificación de sospecha de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas del medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Para reportar reacciones adversas puede comunicarse con GlaxoSmithKline Argentina S.A. al 0800 220 4752.

#### **SOBREDOSIFICACIÓN**

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.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247 o al Hospital A. Posadas (011) 4654-6648/4658-7777. Optativamente a otros centros de Intoxicaciones.

#### **PRESENTACIÓN**

VOCABRIA 600 mg: Cada envase contiene 1 vial (600 mg) de 3 ml, 1 jeringa, 1 adaptador del vial y 1 aguja.

#### **CONSERVACIÓN**

Conservar a temperatura no superior a los 30 °C. No congelar.

#### Medicamento en suspensión en la 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.

#### **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA.**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N° XXXXX.  
Directora Técnica: M. Fabiana Vitale - Farmacéutica.

Titular: ViiV Healthcare UK Limited representado por GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
Establecimiento elaborador: Glaxo Operations UK Limited, Harmire Road, Barnard Castle, Country Durham DL12 8DT, Inglaterra.

Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.** - Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A GlaxoSmithKline Argentina S.A. – 0800 220 4752 o alternativamente al (011) 4725-8900.

EMA H/C/004976/0000  
Fecha de última revisión: .../.../.... Disp. N° ....

Las marcas son propiedad de o licenciadas al grupo de compañías ViiV Healthcare.  
© 20XX Grupo de compañías GSK o sus licenciantes.



SCASSERRA Claudia Alejandra  
CUIL 27221478520



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

**VOCABRIA**  
**CABOTEGRAVIR 30 mg**  
**Comprimidos recubiertos**

Venta Bajo Receta Archivada

**Posología:** Según indicación médica.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**Conservación:**

Conservar a temperatura no superior a los 30 °C.

**GlaxoSmithKline Argentina S.A.** - Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: M. Fabiana Vitale - Farmacéutica.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° XX.XXX

Fecha de vencimiento

Número de Lote

30 comprimidos recubiertos



SCASSERRA Claudia Alejandra  
CUIL 27221478520



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932



**VOCABRIA**  
**CABOTEGRAVIR 600 mg**  
**Intramuscular**

Conservar a temperatura no superior a los 30 °C. No congelar.  
GlaxoSmithKline Arg. S.A.  
Cert. N° XXXXX

Fecha de vencimiento  
Número de Lote

3 ml



SCASSERRA Claudia Alejandra  
CUIL 27221478520



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

**VOCABRIA**  
**CABOTEGRAVIR 30 mg**  
**Comprimidos recubiertos**  
**Administración oral**

Venta Bajo Receta Archivada

**FÓRMULA:**

Cada comprimido recubierto de VOCABRIA contiene: Cabotegravir sódico micronizado 31,62 mg (equivalente a 30 mg de Cabotegravir); Lactosa Monohidrato 163,59 mg; Hipromelosa 25,20 mg; Glicolato de almidón sódico 41,00 mg; Celulosa microcristalina 233,59 mg; Estearato de magnesio 5,00 mg; Hipromelosa (E464) 9,45 mg; Dióxido de titanio (E171) 4,50 mg; Macrogol (E1521) 1,05 mg.

**POSOLÓGIA:** Ver prospecto adjunto.

**CONSERVACIÓN:**

Conservar a temperatura no superior a los 30 °C.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Establecimiento elaborador: Glaxo Operations UK Ltd., Priory Street, Ware, Hertfordshire SG12 0DJ, Inglaterra.

Establecimiento acondicionador primario y secundario: Glaxo Wellcome S.A., Avenida Extremadura 3, 09400, Aranda de Duero, Burgos, España.

Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.** - Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.

Titular: ViiV Healthcare UK Limited representado por GlaxoSmithKline Argentina S.A.

Directora Técnica: M. Fabiana Vitale - Farmacéutica.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N° XXXXX.

Este medicamento debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

Las marcas son propiedad de o licenciadas al grupo de compañías ViiV Healthcare.  
© 20xx Grupo de compañías GSK o sus licenciantes.

Contenido por unidad de venta: 30 comprimidos recubiertos.

Fecha de vencimiento  
Número de Lote

Troquel:  
VOCABRIA  
Presentación  
Número PAMI  
Código EAN

LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932



SCASSERRA Claudia Alejandra  
CUIL 27221478520



**VOCABRIA**  
**CABOTEGRAVIR 600 mg**  
**Suspensión inyectable de liberación prolongada**  
**Administración intramuscular**

Venta Bajo Receta Archivada

**FÓRMULA:**

Cada vial de VOCABRIA 600 mg contiene: Cabotegravir 600,0 mg; Manitol 105,0 mg; Polisorbato 20 60,0 mg; Macrogol 60,0 mg; Agua para inyectable c.s.p. 3 ml.

**POSOLÓGIA:** Ver prospecto adjunto.

**CONSERVACIÓN:**

Conservar a temperatura no superior a los 30 °C. No congelar.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Establecimiento elaborador:

Glaxo Operations UK Limited, Harmire Road, Barnard Castle, Country Durham DL12 8DT, Inglaterra.

Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.** - Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.

Titular: ViiV Healthcare UK Limited representado por GlaxoSmithKline Argentina S.A.

Directora Técnica: M. Fabiana Vitale - Farmacéutica.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° XXXXX.

Este medicamento debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

Las marcas son propiedad de o licenciadas al grupo de compañías ViiV Healthcare.

© 20xx Grupo de compañías GSK o sus licenciantes.

Contenido por unidad de venta: 1 vial (600 mg) de 3 ml, 1 jeringa, 1 adaptador del vial y 1 aguja.

Fecha de vencimiento

Número de Lote

|  |
|--|
| Troquel:<br>VOCABRIA<br><i>Presentacion</i><br><i>Numero PAMI</i><br><i>Código EAN</i> |
|--|



SCASSERRA Claudia Alejandra  
CUIL 27221478520



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

Buenos Aires, 12 DE MAYO DE 2022.-

**DISPOSICIÓN N° 3619**

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

**CERTIFICADO N° 59668**

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

**1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO**

Titular de especialidad medicinal: VIIV HEALTHCARE UK LIMITED

Representante en el país: GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A.

N° de Legajo de la empresa: 6557

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: VOCABRIA

Nombre Genérico (IFA/s): CABOTEGRAVIR

Concentración: 600 mg

Forma farmacéutica: SUSPENSION INYECTABLE DE LIBERACION  
PROLONGADA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

porcentual

| <b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b> |
|--|
|--|

|                     |
|---------------------|
| CABOTEGRAVIR 600 mg |
|---------------------|

| <b>Excipiente (s)</b> |
|-----------------------|
|-----------------------|

|                               |
|-------------------------------|
| MANITOL 105 mg                |
| POLISORBATO 20 60 mg          |
| MACROGOL 3350 60 mg           |
| AGUA PARA INYECTABLE CSP 3 ml |

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: VIAL VIDRIO (I) COLOR TOPACIO CON TAPON ELASTOMERICO Y SELLO ALU CON TAPA ABATIBLE DE PLASTICO NARANJA

Contenido por envase primario: 3 ML DE SUSPENSION INYECTABLE DE LIBERACION PROLONGADA

Contenido por envase secundario: 1 VIAL (600 MG) DE 3 ML, 1 JERINGA , 1 ADAPTADOR DEL VIAL Y 1 AGUJA PARA INYECCIÓN.

Presentaciones: 1

Período de vida útil: 36 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA NO SUPERIOR A 30 °C. NO CONGELAR.

UNA VEZ QUE LA SUSPENSIÓN SE HA INTRODUCIDO EN LA JERINGA, DESDE EL PUNTO DE VISTA MICROBIOLÓGICO, EL PRODUCTO SE DEBE UTILIZAR INMEDIATAMENTE. SE HA DEMOSTRADO LA ESTABILIDAD QUÍMICA Y FÍSICA EN USO DURANTE 2 HORAS A 25°C.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: J05AJ04

Acción terapéutica: Antivirales para uso sistémico, inhibidor de la integrasa.  
(Código ATC: J05AJ04).

Vía/s de administración: INTRAMUSCULAR

Indicaciones: 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 virológicamente suprimidos (ARN VIH-1 <50 copias/ml) en un tratamiento antirretroviral estable, sin fracaso virológico ni resistencia previa o actual a los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa (NNRTI, por sus siglas en inglés) ni a los inhibidores de la integrasa (INI).

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

| Razón Social                | Domicilio de la planta                                | Localidad | País  |
|-----------------------------|---|-----------|---|
| GLAXO OPERATIONS UK LIMITED | HARMIRE ROAD, BARNARD CASTLE, COUNTRY DURHAM DL12 8DT |           | REINO UNIDO (REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE) |

##### b) Acondicionamiento primario:

| Razón Social                | Domicilio de la planta                                | Localidad | País  |
|-----------------------------|---|-----------|---|
| GLAXO OPERATIONS UK LIMITED | HARMIRE ROAD, BARNARD CASTLE, COUNTRY DURHAM DL12 8DT |           | REINO UNIDO (REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE) |

##### c) Acondicionamiento secundario:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



| Razón Social                | Domicilio de la planta                                | Localidad | País  |
|-----------------------------|---|-----------|---|
| GLAXO OPERATIONS UK LIMITED | HARMIRE ROAD, BARNARD CASTLE, COUNTRY DURHAM DL12 8DT |           | REINO UNIDO (REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE) |

#### d) Control de calidad:

| Razón Social                   | Número de Disposición autorizante | Domicilio de la planta | Localidad               | País      |
|--------------------------------|-----------------------------------|------------------------|-------------------------|-----------|
| GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A. | 7867/13                           | CARLOS CASARES 3690    | VICTORIA - BUENOS AIRES | ARGENTINA |

País de elaboración: REINO UNIDO (REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE)

País de origen: REINO UNIDO (REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE)

País de procedencia del producto: REINO UNIDO (REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE)

Nombre comercial: VOCABRIA

Nombre Genérico (IFA/s): CABOTEGRAVIR

Concentración: 30 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

| <b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b> |
|--|
|--|

|                    |
|--------------------|
| CABOTEGRAVIR 30 mg |
|--------------------|

| <b>Excipiente (s)</b> |
|-----------------------|
|-----------------------|

|  |
|--|
| LACTOSA MONOHIDRATO 163,59 mg NÚCLEO 1             |
| CELULOSA MICROCRISTALINA 233,59 mg NÚCLEO 1        |
| HIPROMELOSA 25,2 mg NÚCLEO 1                       |
| ALMIDON GLICOLATO DE SODIO (Tipo A) 41 mg NÚCLEO 1 |
| ESTEARATO DE MAGNESIO 5 mg NÚCLEO 1                |
| HIPROMELOSA (E464) 9,45 mg CUBIERTA 1              |
| DIOXIDO DE TITANIO E 171 4,5 mg CUBIERTA 1         |
| MACROGOL 1,05 mg CUBIERTA 1                        |

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO PEAD BLANCO CON CIERRE SEGURO PARA NIÑOS DE PP CON PRECINTO DE PE TERMOSELLADO

Contenido por envase primario: 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 30

Período de vida útil: 36 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA INFERIOR A LOS 30 °C.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: J05AJ04

Acción terapéutica: Antivirales para uso sistémico, inhibidor de la integrasa. (Código ATC: J05AJ04).

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: VOCABRIA comprimidos está indicado, en combinación con rilpivirina

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

comprimidos para el tratamiento de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana 1 (VIH-1) en adultos virológicamente suprimidos (ARN VIH-1 <50 copias/ml) en un tratamiento antirretroviral estable, sin fracaso virológico ni resistencia previa/actual a los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa (NNRTI, por sus siglas en inglés) ni a los inhibidores de la integrasa (INI) para: - periodo inicial oral (tratamiento a corto plazo) para evaluar tolerabilidad de VOCABRIA y rilpivirina previo de la administración de cabotegravir inyectable de liberación prolongada más rilpivirina inyectable de liberación prolongada. - terapia oral para adultos que no podrán recibir la dosis planificada de cabotegravir inyectable más rilpivirina inyectable.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

| Razón Social             | Domicilio de la planta                      | Localidad | País  |
|--------------------------|---|-----------|---|
| GLAXO OPERATIONS UK LTD. | PRIORY STREET, WARE, HERTFORDSHIRE SG12 0DJ |           | REINO UNIDO (REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE) |

##### b)Acondicionamiento primario:

| Razón Social        | Domicilio de la planta                                | Localidad | País                     |
|---------------------|---|-----------|--------------------------|
| GLAXO WELLCOME S.A. | AVENIDA EXTREMADURA 3, 09400, ARANDA DE DUERO, BURGOS |           | ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA) |

##### c)Acondicionamiento secundario:

| Razón Social        | Domicilio de la planta                                | Localidad | País                     |
|---------------------|---|-----------|--------------------------|
| GLAXO WELLCOME S.A. | AVENIDA EXTREMADURA 3, 09400, ARANDA DE DUERO, BURGOS |           | ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA) |

##### d)Control de calidad:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



| Razón Social                   | Número de Disposición autorizante | Domicilio de la planta | Localidad               | País      |
|--------------------------------|-----------------------------------|------------------------|-------------------------|-----------|
| GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A. | 7867/13                           | CARLOS CASARES 3690    | VICTORIA - BUENOS AIRES | ARGENTINA |

País de elaboración: REINO UNIDO (REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE) - ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

País de origen: REINO UNIDO (REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE)

País de procedencia del producto: ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-2001-000709-21-8



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA