



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número:

Referencia: EX-2024-30507974-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2024-30507974-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada REKAMBYS / RILPIVIRINA; forma farmacéutica y concentración: SUSPENSIÓN INYECTABLE DE LIBERACIÓN PROLONGADA / RILPIVIRINA 900 MG/3 ML; aprobada por Certificado N° 59.663.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A. propietaria de la

Especialidad Medicinal denominada REKAMBYS / RILPIVIRINA; forma farmacéutica y concentración: SUSPENSIÓN INYECTABLE DE LIBERACIÓN PROLONGADA / RILPIVIRINA 900 MG/3 ML; el nuevo prospecto obrante en el documento IF-2024-40398728-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrantes en los documentos IF-2024-40398682-APN-DERM#ANMAT e IF-2024-40398635-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 59.663 cuando el mismo se presente acompañado de la copia de la presente disposición.

ARTICULO 3º. – Regístrese, notifíquese al interesado de la presente Disposición conjuntamente con el prospecto e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2024-30507974-APN-DGA#ANMAT

lp

ab

Digitally signed by PEARSON Enriqueta María
Date: 2024.05.02 16:32:11 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.05.02 16:32:13 -03:00

INSTRUCCIONES DE USO

REKAMBYS® RILPIVIRINA 900 mg/3 ml Suspensión inyectable de liberación prolongada

Únicamente para administración intramuscular en el glúteo
Industria suiza

Venta bajo receta archivada

Resumen

Una dosis completa requiere dos inyecciones:
3 ml de cabotegravir y 3 ml de rilpivirina.

Cabotegravir y rilpivirina son suspensiones que no necesitan más dilución o reconstitución. Los pasos de preparación para ambos medicamentos son los mismos.

Cabotegravir y rilpivirina son para uso intramuscular solamente. Ambas inyecciones deben ser administradas en las regiones glúteas. El orden de la administración no es importante.

Nota: Se recomienda la región ventroglútea.

Información de almacenamiento

Almacenar en la heladera a una temperatura de 2°C a 8°C.

No congelar.

Vial de rilpivirina



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

Adaptador del vial



Jeringa



Aguja de inyección

Protector de la aguja



Capuchón de la aguja

Specialist: VSG

MAF: EM

HA approval date:

QC: AMP

AR_RILP_suspINJ_PIL-IFU_EUPI Jun-23_V2.0+D_es

El envase contiene

- 1 vial de rilpivirina
 - 1 adaptador para vial
 - 1 jeringa
 - 1 aguja de inyección (calibre 23, 1½ pulgada)
- Considere la constitución del paciente y use su criterio médico para seleccionar una longitud adecuada de la aguja de inyección.

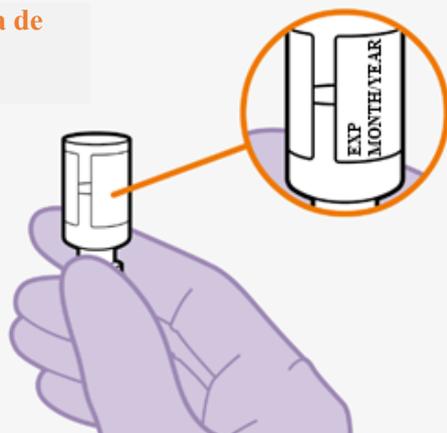
También necesitará

- Guantes no estériles
- 2 toallitas humedecidas con alcohol
- 2 gasas
- Un envase para elementos punzocortantes
- 1 envase de cabotegravir de 3 ml
- Asegúrese de tener el envase de cabotegravir cerca antes de comenzar

Preparación

1. Inspeccione el vial

Verifique la fecha de vencimiento y el medicamento



- Verifique que no haya pasado la fecha de vencimiento.
- Inspeccione los viales inmediatamente. Si usted puede ver material extraño, no use el producto.

No use el producto si ya ha pasado la fecha de vencimiento.

2. Espere 15 minutos



Espere 15 minutos



- Espere al menos 15 minutos antes de que esté listo para dar la inyección para permitir que el medicamento alcance la temperatura ambiente.

Specialist: VSG

MAF: EM

QC: AMP

HA approval date:

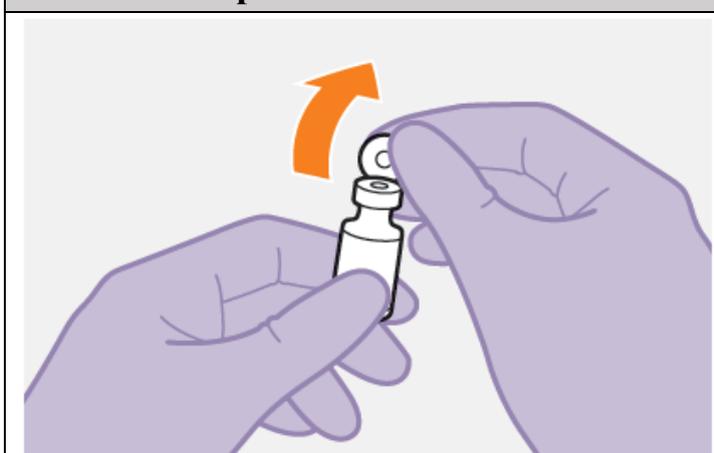
AR_RILP_suspINJ_PIL-IFU_EUPI Jun-23_V2.0+D_es

3. Agite vigorosamente



- Sostenga el vial con firmeza y agítelo vigorosamente durante 10 segundos completos, como se muestra.
- Invierta el vial y compruebe la resuspensión. Debe tener un aspecto uniforme. Si la suspensión no es uniforme, vuelva a agitar el vial.
- También es normal ver pequeñas burbujas de aire.

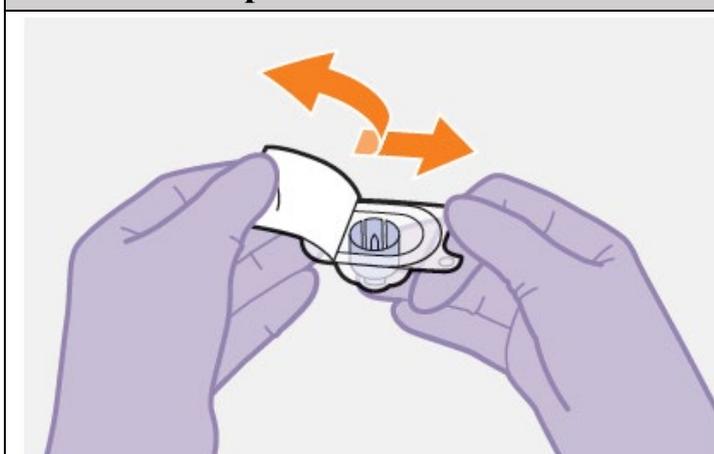
4. Retire la tapa del vial



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

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

5. Abra el adaptador del vial



- Retire la cubierta de papel del envase del adaptador del vial.

⚠ **Nota:** Mantenga el adaptador en su lugar en el envase para el siguiente paso.

Specialist: VSG

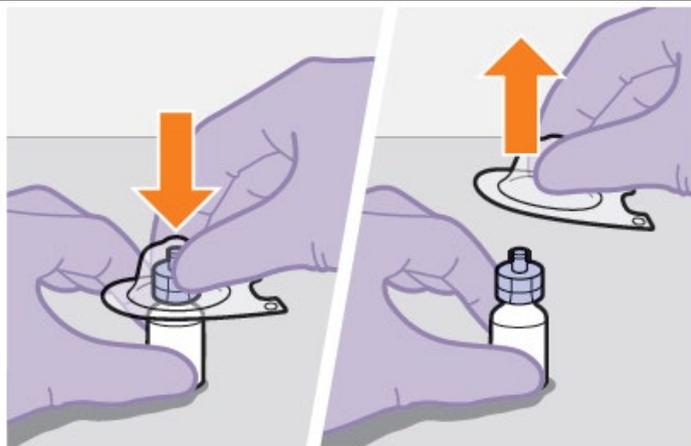
HA approval date:

MAF: EM

QC: AMP

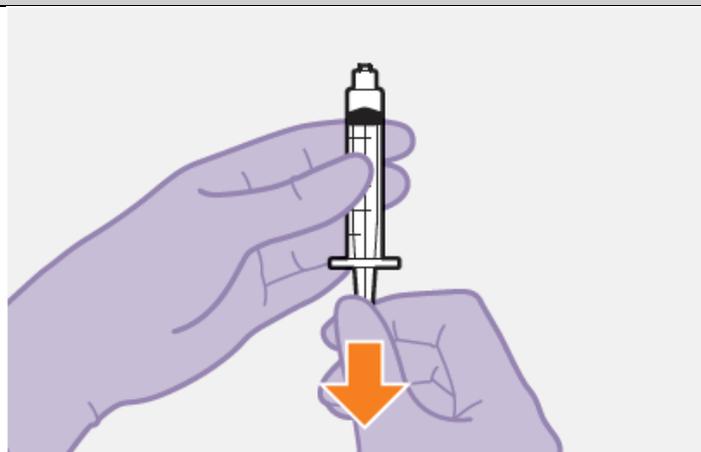
AR_RILP_suspINJ_PIL-IFU_EUPI Jun-23_V2.0+D_es

6. Coloque el adaptador del vial



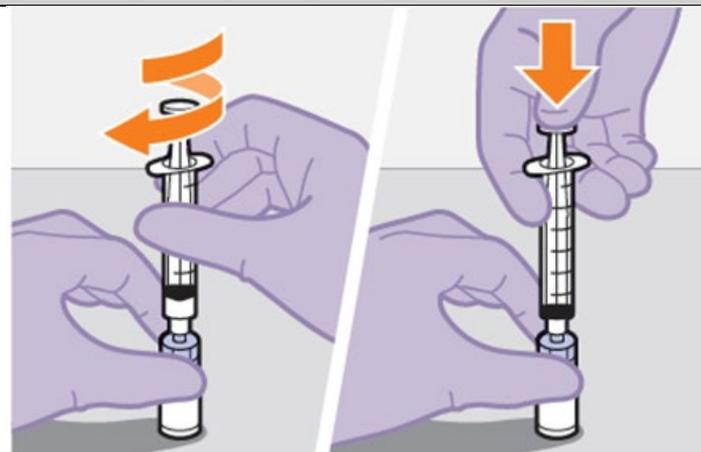
- Presione el adaptador del vial directamente hacia abajo dentro del vial utilizando el envase como se muestra.
El adaptador del vial debe ajustarse de manera segura en su lugar.
- Cuando esté listo, levante hacia arriba el envase del adaptador del vial como se muestra.

7. Prepare la jeringa



- Retire la jeringa del envase.
- Introduzca 1 ml de aire dentro de la jeringa. Esto hará más fácil extraer el líquido después.

8. Coloque la jeringa



- Sostenga firmemente el adaptador del vial y el vial, como se muestra.
- Enrosque la jeringa firmemente dentro del adaptador del vial.
- Presione completamente el émbolo hacia abajo para empujar el aire dentro del vial.

Specialist: VSG

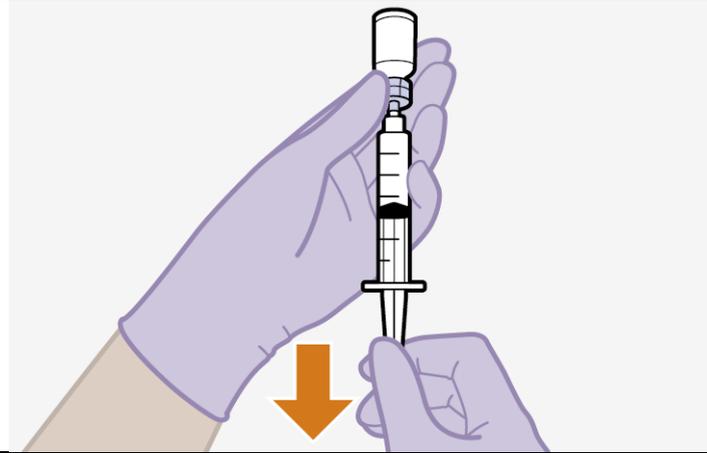
MAF: EM

QC: AMP

HA approval date:

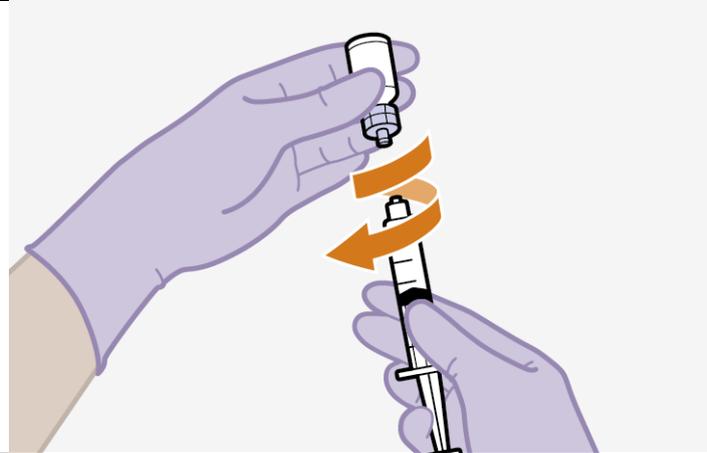
AR_RILP_suspINJ_PIL-IFU_EUPI Jun-23_V2.0+D_es

9. Extraiga lentamente la dosis



- Invierta la jeringa y el vial y extraiga lentamente tanto líquido como sea posible dentro de la jeringa. Puede haber más líquido que la cantidad necesaria para la dosis.

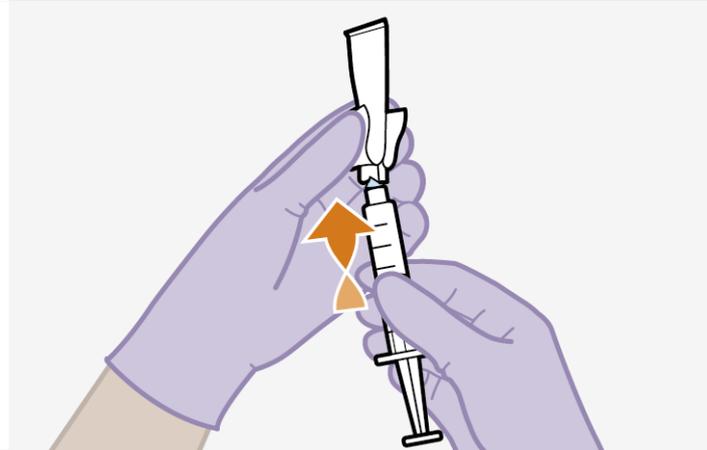
10. Desenrosque la jeringa



- Desenrosque la jeringa del adaptador del vial, sosteniendo el adaptador para vial como se muestra.

Nota: Mantenga la jeringa en posición vertical para evitar filtraciones. Verifique que la suspensión tenga un aspecto uniforme y un color blanco lechoso.

11. Coloque la aguja



- Descubra el envase de la aguja lo suficiente para exponer la base de la aguja.
- Manteniendo la jeringa en posición vertical, gírela firmemente sobre la aguja.
- Retire el envase de la aguja.

Specialist: VSG

HA approval date:

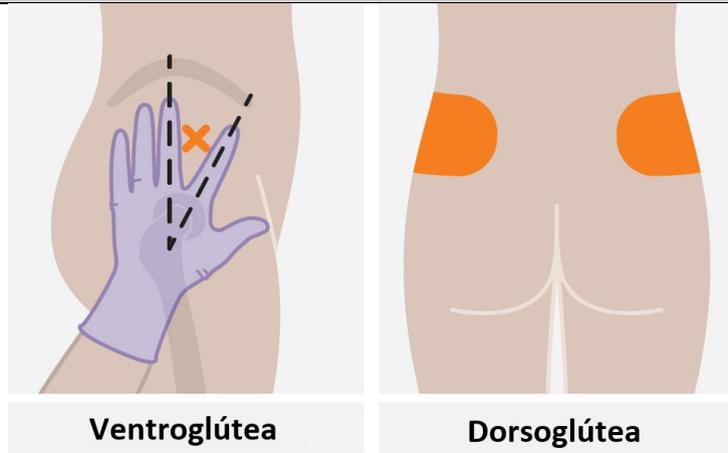
MAF: EM

QC: AMP

AR_RILP_suspINJ_PIL-IFU_EUPI Jun-23_V2.0+D_es

Inyección

12. Prepare el lugar de la inyección



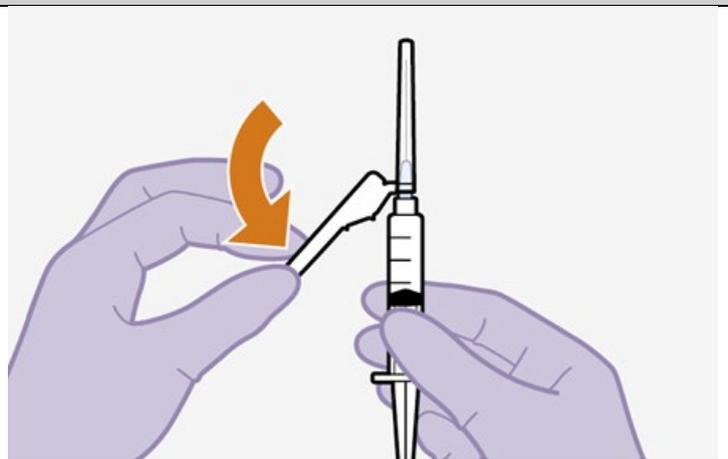
Las inyecciones deben administrarse en las regiones glúteas. Seleccione una de las siguientes áreas para la inyección:

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

Nota: Para uso intramuscular glúteo únicamente.

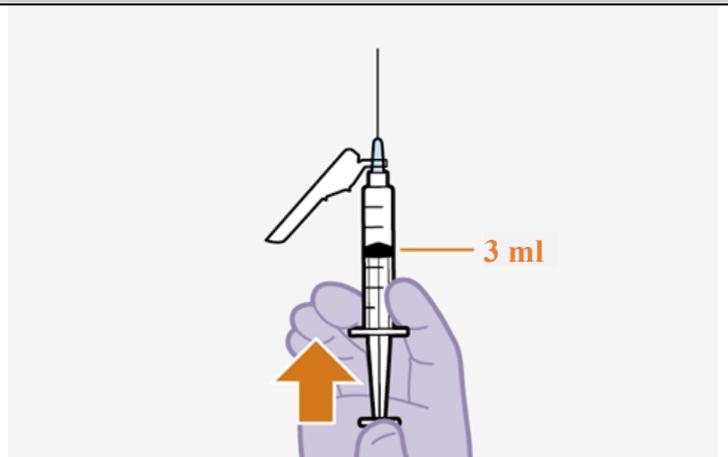
No inyectar por vía intravenosa.

13. Retire la cubierta



- Doble el protector de la aguja a medida que lo separa de la aguja.
- Retire la cubierta de la aguja de inyección.

14. Retire el líquido adicional



- Sostenga la jeringa con la aguja apuntando hacia arriba.
- Presione el émbolo a la dosis de 3 ml para retirar el líquido adicional y cualquier burbuja de aire.

Nota: Limpie el lugar de la inyección con una toallita humedecida con alcohol. Deje secar la piel al aire antes de continuar.

Specialist: VSG

HA approval date:

MAF: EM

QC: AMP

AR_RILP_suspINJ_PIL-IFU_EUPI Jun-23_V2.0+D_es

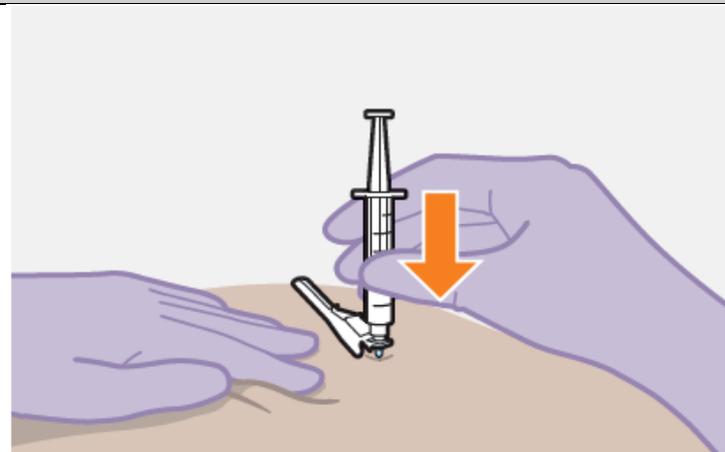
15. Estire la piel



Use la técnica de inyección en Z para minimizar la filtración del medicamento del lugar de la inyección.

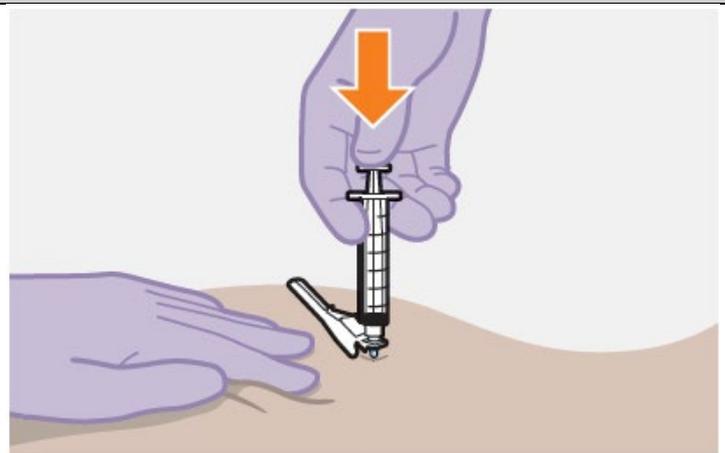
- Con firmeza, arrastre la piel que recubre el lugar de la inyección, desplazándola aproximadamente 2,5 cm.
- Sosténgala en esta posición para la inyección.

16. Inserte la aguja



- Inserte la aguja todo lo que se pueda, o lo suficientemente profunda para alcanzar al músculo.

17. Inyecte la dosis



- Aun sosteniendo la piel estirada, lentamente presione el émbolo completamente hacia abajo.
- Asegúrese que la jeringa esté vacía.
- Retire la aguja y suelte la piel estirada inmediatamente.

Specialist: VSG

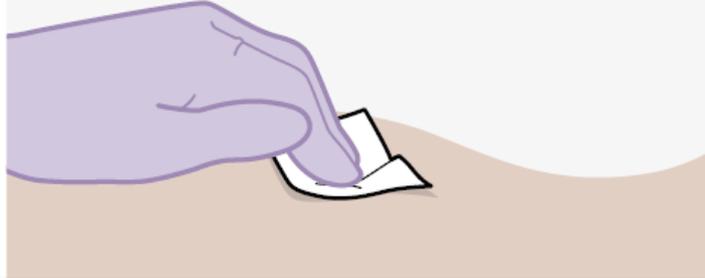
MAF: EM

QC: AMP

HA approval date:

AR_RILP_suspINJ_PIL-IFU_EUPI Jun-23_V2.0+D_es

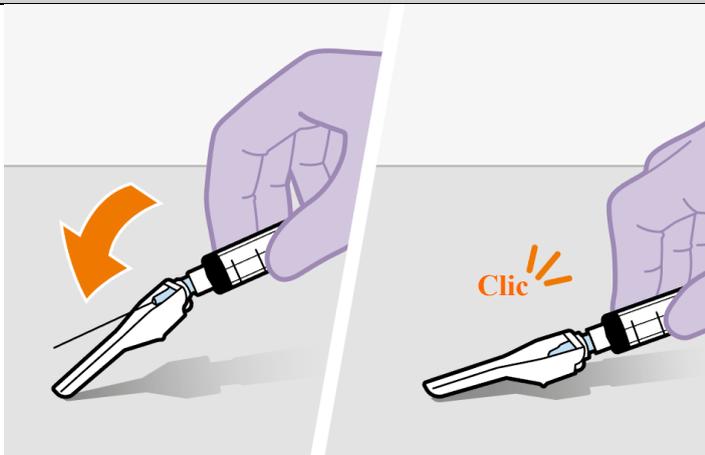
18. Evalúe el lugar de la inyección



- Aplique presión en el lugar de la inyección con una gasa.
- Se puede utilizar un pequeño vendaje si hay sangrado.

No masajee el área.

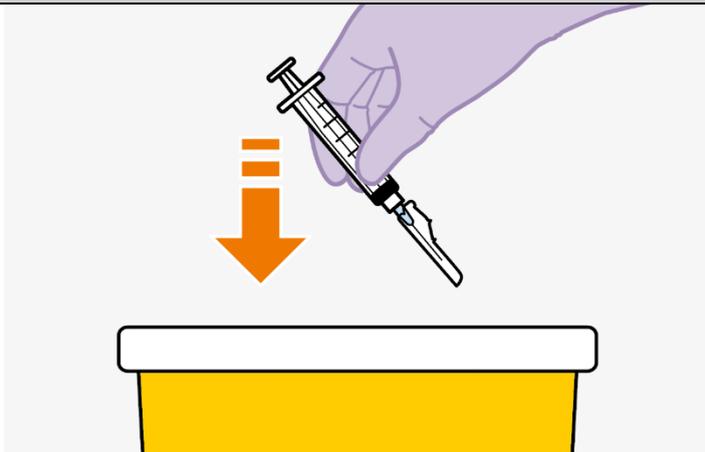
19. Haga que la aguja sea segura



- Doble el protector de la aguja sobre la aguja.
- Aplique presión suave usando una superficie dura para bloquear el protector de la aguja.
- El protector de la aguja hará un clic cuando se bloquee.

Después de la inyección

20. Elimine de manera segura



- Elimine las agujas, jeringas, viales y adaptadores para viales usados de acuerdo con las leyes de salud y seguridad locales.

Specialist: VSG

HA approval date:

MAF: EM

QC: AMP

AR_RILP_suspINJ_PIL-IFU_EUPI Jun-23_V2.0+D_es

Repita para el 2^{do} medicamento



**Repita todos los pasos
para el 2^{do} medicamento**

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

Preguntas y respuestas

1. ¿Durante cuánto tiempo puede dejarse el medicamento fuera de la heladera?

Conviene inyectar el medicamento tan pronto como alcance la temperatura ambiente. Sin embargo, el vial puede guardarse en la caja a temperatura ambiente (temperatura máxima de 25°C) por hasta 6 horas; no volver a almacenar en la heladera. Si no se usa dentro de las 6 horas, el vial debe ser descartado.

2. ¿Durante cuánto tiempo puede dejarse el medicamento en la jeringa?

Conviene inyectar el medicamento (a temperatura ambiente) tan pronto como sea posible después de extraerlo. Sin embargo, el medicamento puede permanecer en la jeringa por hasta 2 horas antes de inyectarlo.

Si pasan más de 2 horas, el medicamento, la jeringa y la aguja deben descartarse.

3. ¿Por qué necesito inyectar aire dentro del vial?

La inyección de 1 ml de aire dentro del vial facilita extraer la dosis dentro de la jeringa. Sin el aire, parte del líquido puede retroceder hacia el vial accidentalmente, dejando una cantidad menor a la deseada en la jeringa.

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

No, el orden no es importante.

5. ¿Es seguro calentar el vial hasta temperatura ambiente más rápidamente?

Conviene dejar que el vial alcance la temperatura ambiente de forma natural. Sin embargo, puede usar el calor de sus manos para acelerar el tiempo de calentamiento, pero asegure que el vial no supere los 25°C.

No use ningún otro método de calentamiento.

6. ¿Por qué se recomienda la administración por vía ventroglútea?

Se recomienda el acceso ventroglútea, hacia el músculo glúteo medio, porque se localiza lejos de nervios y vasos sanguíneos importantes. El acceso dorsoglúteo, hacia el músculo glúteo mayor, es aceptable, si así lo prefiere el profesional sanitario. La inyección no debe administrarse en ninguna otra región.

Specialist: VSG

MAF: EM

QC: AMP

HA approval date:

AR_RILP_suspINJ_PIL-IFU_EUPI Jun-23_V2.0+D_es

*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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado y acondicionamiento primario por: Cilag AG, Hochstrasse 201, Schaffhausen, Suiza.

Acondicionamiento secundario por: Stiftung Altra Schaffhausen, Mühlenstrasse 56, Schaffhausen, Suiza.

Importado por: Janssen Cilag Farmacéutica S.A.
Mendoza 1259, CABA, Argentina
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°:59.663
Directora Técnica: Farm. Georgina Rodriguez

Centro de Atención al Cliente

Por correo electrónico: infojanssen@janar.jnj.com

Por teléfono: 0800 122 0238

www.janssen.com

® Marca Registrada

janssen 

Fecha de última revisión:



BRUNO MAGNASCO Claudia Andrea
CUIL 27180692407

Specialist: VSG

MAF: EM

QC: AMP

HA approval date:

AR_RILP_suspINJ_PIL-IFU_EUPI Jun-23_V2.0+D_es



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2024-30507974- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.19 20:57:24 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.19 20:57:25 -03:00

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

REKAMBYS® RILPIVIRINA 900 mg/3 ml Suspensión inyectable de liberación prolongada

Únicamente para administración intramuscular en el glúteo
Industria suiza

Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Cada vial de 3 ml contiene: Rilpivirina 900 mg (como rilpivirina base).

Excipientes: Poloxámero 338, ácido cítrico monohidratado, glucosa monohidratada, fosfato diácido de sodio monohidratado, hidróxido de sodio, agua para inyectables c.s.p.

Cada inyección contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg), y es esencialmente “libre de sodio”.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Antiviral para uso sistémico, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa, código ATC: J05AG05

INDICACIONES

REKAMBYS® está indicado, en combinación con la inyección de cabotegravir, para el tratamiento de la infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana tipo 1 (VIH-1) en adultos virológicamente suprimidos (ARN del VIH-1 <50 copias/ml) bajo un régimen antirretroviral estable, sin evidencia actual o pasada de resistencia viral y sin fracaso virológico previo a agentes de las clases Inhibidores No Nucleosídicos de la Transcriptasa Reversa (INNTR) e Inhibidores de la Integrasa (INI).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Rilpivirina es una diarilpirimidina inhibidora no nucleosídica de la transcriptasa inversa (INNTR) del VIH-1. La actividad de rilpivirina está mediada por inhibición no competitiva de la transcriptasa inversa (RT) del VIH-1. Rilpivirina no inhibe las ADN polimerasas celulares humanas, α , β y γ .

Actividad antiviral *in vitro*

Rilpivirina exhibió actividad contra cepas de laboratorio de VIH-1 de tipo silvestre en una línea de células T infectadas agudamente con un valor de la mediana de EC₅₀ para VIH-1/IIIB de

Specialist: VSG

MAF: EM

QC: AMP

HA approval date:

AR_RILP_suspINJ_PI_EUPI Jun-23_V2.0+D_es

0,73 nM (0,27 ng/ml). Aunque rilpivirina demostró una actividad limitada *in vitro* contra el VIH-2, con valores de EC₅₀ de entre 2510 y 10830 nM (920 a 3970 ng/ml), el tratamiento de la infección por VIH-2 con rilpivirina no está recomendado en ausencia de datos clínicos.

Rilpivirina también demostró actividad antiviral contra un panel amplio de aislados primarios del grupo M del VIH-1 (subtipos A, B, C, D, F, G, H) con valores de EC₅₀ de entre 0,07 a 1,01 nM (0,03 a 0,37 ng/ml) y aislados primarios del grupo O con valores de EC₅₀ de entre 2,88 y 8,45 nM (1,06 a 3,10 ng/ml).

Resistencia

Considerando todos los datos *in vitro* e *in vivo* disponibles generados con rilpivirina oral en pacientes no tratados previamente, las siguientes mutaciones asociadas a resistencia pueden afectar la actividad de rilpivirina cuando están presentes al inicio del estudio: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, M230L, y la combinación de L100I y K103N.

En cultivo celular

Las cepas resistentes a rilpivirina se seleccionaron en cultivo celular, comenzando por VIH-1 de tipo silvestre de diferentes orígenes y subtipos, así como VIH-1 resistente a INNTR. Las mutaciones asociadas a resistencia observadas con mayor frecuencia incluyeron L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C y M230I.

Pacientes con supresión virológica

La cantidad individuos que cumplieron con los criterios de fracaso virológico confirmado (FVC) fue bajo entre los estudios agrupados de Fase 3, ATLAS y FLAIR. Hubo 7 FVC con rilpivirina más cabotegravir (7/591; 1,2%) y 7 FVC con el régimen antirretroviral actual (7/591; 1,2%) hasta la semana 48. En el grupo de rilpivirina más cabotegravir en el análisis agrupado, 5/591 (0,8%) individuos desarrollaron resistencia: 5/591 (0,8%) y 4/591 (0,7%) con mutaciones asociadas a la resistencia a rilpivirina (K101E [n=1], E138A/E/K/T [n=1], E138A [n=1] o E138K [n=2]) y/o cabotegravir (G140R [n=1], Q148R [n=2] o N155H [n=1]), respectivamente. Las 4 FVC con cabotegravir más rilpivirina en FLAIR tenían el subtipo VIH-1 A1 (n=3) o AG (n=1). Una FVC en FLAIR nunca recibió una inyección. Las 3 FVC con cabotegravir más rilpivirina en ATLAS tenían el subtipo VIH-1 A, A1 o AG. En 2 de estas 3 FVC, las mutaciones asociadas a la resistencia a rilpivirina observadas en el momento de fracaso virológico también se observaron al inicio del estudio en el ADN del VIH-1 de PBMC.

En el estudio ATLAS-2M, 10 individuos cumplieron los criterios de FVC hasta la semana 48: 8/522 (1,5%) en el grupo de c8s y 2/523 (0,4%) en el grupo de c4s. En el grupo de c8s, 5/522 (1,0%) desarrollaron resistencia: 4/522 (0,8%) y 5/522 (1,0%) con mutaciones asociadas a la resistencia a rilpivirina (E138A [n=1], E138K [n=1], K101E [n=2], o Y188L [n=1]) y/o cabotegravir (Q148R [n=3] o N155H [n=4]), respectivamente. En el grupo de c4s, 2/523 (0,4%) desarrollaron resistencia: 1/523 (0,2%) y 2/523 (0,4%) tuvieron mutaciones asociadas a la resistencia a rilpivirina (K101E [n=1], M230L [n=1]) y/o cabotegravir (E138K [n=1], Q148R [n=1] o N155H [n=1]), respectivamente. Al inicio del estudio en el grupo de c8s, 5 individuos tenían mutaciones asociadas a la resistencia a rilpivirina y 1 de ellos portaba una mutación asociada a la resistencia a cabotegravir. Ninguno de los individuos del grupo de c4s tenía ninguna mutación asociada a la resistencia a rilpivirina o cabotegravir al inicio del estudio. Las 10 FVC con cabotegravir más rilpivirina en ATLAS-2M tenían el subtipo A (n=1), A1 (n=2), B (n=4), C (n=2) del VIH-1 o el Complejo (n=1).

Specialist: VSG

MAF: EM

HA approval date:

QC: AMP

AR_RILP_suspINJ_PI_EUPI Jun-23_V2.0+D_es

Resistencia cruzada

Virus mutante INNTR dirigido

En un panel de 67 cepas de laboratorio recombinantes de VIH-1 con una mutación en posiciones de RT asociada con resistencia a INNTR, incluidas las más comúnmente encontradas, K103N y Y181C, rilpivirina mostró actividad antiviral contra 64 (96%) de estas cepas. Las mutaciones únicas asociadas a resistencia relacionadas con pérdida de susceptibilidad a rilpivirina fueron: K101P, Y181I y Y181V. La mutación K103N no produjo una menor susceptibilidad a rilpivirina por sí misma, pero la combinación de K103N y L100I produjo una susceptibilidad 7 veces menor a rilpivirina.

Aislados clínicos recombinantes

Rilpivirina retuvo sensibilidad (Factor de Cambio \leq Punto de Corte Biológico) contra el 62% de 4786 aislados clínicos recombinantes del VIH-1 resistentes a efavirenz y/o a nevirapina.

Pacientes suprimidos virológicamente

En el análisis de la Semana 48 de los estudios de Fase 3 ATLAS y FLAIR, 5/7 FVC tuvieron resistencia fenotípica contra rilpivirina en el fracaso virológico. Ente estos 5 pacientes, se observó resistencia cruzada fenotípica contra efavirenz (n=4), etravirina (n=3) y nevirapina (n=4).

Efectos sobre el electrocardiograma

No se mostró ningún efecto sobre el intervalo QTcF para rilpivirina oral a la dosis recomendada de 25 mg una vez al día en un estudio aleatorizado, cruzado, controlado con placebo y principio activo (moxifloxacina 400 mg una vez al día) en 60 adultos sanos, con 13 mediciones durante 24 horas en estado estacionario. Las concentraciones plasmáticas de rilpivirina después de las inyecciones de REKAMBYS® son comparables a aquellas logradas con rilpivirina oral a una dosis de 25 mg diaria. REKAMBYS® a la dosis recomendada de 600 mg mensualmente o 900 mg cada 2 meses no se asocia con un efecto clínicamente relevante sobre el QTc.

Cuando se estudiaron las dosis supraterapéuticas de 75 mg una vez al día y 300 mg una vez al día de rilpivirina oral en adultos sanos, las diferencias medias máximas emparejadas por tiempo (límite de confianza superior del 95%) en el intervalo QTcF con respecto al placebo después de la corrección inicial fueron de 10,7 (15,3) y 23,3 (28,4) ms, respectivamente. La administración en estado estacionario de rilpivirina oral 75 mg una vez al día y 300 mg una vez al día produjo una media de $C_{m\acute{a}x}$ de aproximadamente 4,4 veces y 11,6 veces, respectivamente, más altas que la media de $C_{m\acute{a}x}$ en el estado estacionario observada con la dosis recomendada de 600 mg una vez al mes de REKAMBYS®. La administración en estado estacionario de rilpivirina oral 75 mg una vez al día y 300 mg una vez al día produjo una media de $C_{m\acute{a}x}$ de aproximadamente 4,1 veces y 10,7 veces, respectivamente, más altas que la media de $C_{m\acute{a}x}$ en el estado estacionario observada con la dosis recomendada de 900 mg cada 2 meses de REKAMBYS®.

Eficacia clínica y seguridad

Administración cada 1 mes

La eficacia de la inyección de REKAMBYS® más cabotegravir se evaluó en dos estudios de no inferioridad de Fase 3 aleatorizados, multicéntricos, controlados con activo, de grupos paralelos, abiertos, FLAIR (201584) y ATLAS (201585). El análisis primario se realizó después de que todos los individuos finalizaron su visita de la Semana 48 o interrumpieron la

Specialist: VSG

MAF: EM

HA approval date:

QC: AMP

AR_RILP_suspINJ_PI_EUPI Jun-23_V2.0+D_es

participación en el estudio prematuramente.

Pacientes con supresión virológica (en régimen previo a base de dolutegravir durante 20 semanas)

En FLAIR, 629 individuos infectados por VIH-1 sin tratamiento antirretroviral previo (ART), recibieron un régimen que contenía un inhibidor de transferencia de la cadena de integrasa de dolutegravir (INI) durante 20 semanas (ya fuera dolutegravir/abacavir/lamivudina o dolutegravir + otros 2 inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa si los individuos eran positivos para HLA-B*5701). Los individuos con supresión virológica (ARN de VIH-1 <50 copias por ml, n=566) fueron aleatorizados (1:1) para recibir un régimen de rilpivirina más cabotegravir o para permanecer en el TAR. Los individuos aleatorizados para recibir el régimen de rilpivirina más cabotegravir iniciaron tratamiento con una administración de inicio por vía oral con un comprimido de cabotegravir (30 mg) más un comprimido de rilpivirina (25 mg) durante al menos 4 semanas, seguido de tratamiento con la inyección de cabotegravir (mes 1: 600 mg, del mes 2 en adelante: inyección de 400 mg) más inyección de rilpivirina (mes 1: inyección de 900 mg, del mes 2 en adelante: inyección de 600 mg), mensualmente, por hasta 96 semanas.

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

En ATLAS, 616 individuos infectados por VIH-1, tratados previamente con ART, con supresión virológica (durante al menos 6 meses) (ARN de VIH-1 <50 copias por ml) fueron aleatorizados (1:1) y recibieron un régimen de rilpivirina más cabotegravir o permanecieron en el TAR. Los individuos aleatorizados para recibir el régimen de rilpivirina más cabotegravir iniciaron tratamiento con una administración de inicio por vía oral con un comprimido de cabotegravir (30 mg) más un comprimido de rilpivirina (25 mg) durante al menos 4 semanas, seguido de tratamiento con la inyección de cabotegravir (mes 1: 600 mg, del mes 2 en adelante: inyección de 400 mg) más inyección de rilpivirina (mes 1: inyección de 900 mg, del mes 2 en adelante: inyección de 600 mg), mensualmente, durante 44 semanas adicionales. En ATLAS, el 50%, 17%, y 33% de los individuos recibieron un INNTR, un PI, o un INI (respectivamente) como tercer clase de agente de tratamiento basal antes de la aleatorización y esto fue similar entre los grupos de tratamiento.

Estudios Fase 3 agrupados

Al inicio, en el análisis agrupado, en el grupo de rilpivirina más cabotegravir, la mediana de edad de los individuos fue de 38 años, el 27% eran mujeres, el 27% eran no blancos, el 1% tenían ≥ 65 años de edad y el 7% tenían recuentos de células CD4+ menores a 350 células por mm^3 ; estas características fueron similares entre los grupos de tratamiento.

El principal criterio de valoración de ambos estudios fue la proporción de individuos con ARN de VIH-1 plasmático ≥ 50 copias/ml en la semana 48 (algoritmo instantáneo para la población por ITT-E).

En un análisis agrupado de los dos estudios Fase 3, rilpivirina más cabotegravir no fue inferior al TAR en la proporción de individuos que tenían ARN de VIH-1 plasmático ≥ 50 copias/ml (1,9% y 1,7% respectivamente) en la semana 48. La diferencia de tratamiento ajustada entre rilpivirina más cabotegravir y TAR (0,2; IC del 95%: -1,4, 1,7) alcanzó el criterio de no inferioridad (límite superior del IC del 95% por debajo del 4%) [Ver Tabla 1].

El principal criterio de valoración y otros resultados de la Semana 48, incluidos los resultados

Specialist: VSG

MAF: EM

HA approval date:

QC: AMP

AR_RILP_suspINJ_PI_EUPI Jun-23_V2.0+D_es

para factores basales clave de FLAIR, ATLAS, y los datos agrupados, se muestran en la Tabla 1 y la Tabla 2.

Tabla 1: Resultados virológicos del tratamiento aleatorizado en FLAIR y ATLAS en la Semana 48 (Análisis por Snapshot).

	FLAIR		ATLAS		Datos agrupados	
	RPV+ CAB N=283	TAR N=283	RPV+ CAB N=308	TAR N=308	RPV+CAB N=591	TAR N=591
ARN de VIH-1 ≥ 50 copias/ml[†]	6 (2,1)	7 (2,5)	5 (1,6)	3 (1,0)	11 (1,9)	10 (1,7)
% de diferencia de tratamiento (IC del 95%)*	-0,4 (-2,8; 2,1)		0,7 (-1,2; 2,5)		0,2 (-1,4; 1,7)	
ARN de 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 del 95%)*	0,4 (-3,7; 4,5)		-3,0 (-6,7; 0,7)		-1,4 (-4,1; 1,4)	
Sin datos virológicos en la ventana de la Semana 48	12 (4,2)	12 (4,2)	18 (5,8)	11 (3,6)	30 (5,1)	23 (3,9)
Razones						
Interrumpió la participación en el estudio/el medicamento del estudio por evento adverso o muerte	8 (2,8)	2 (0,7)	11 (3,6)	5 (1,6)	19 (3,2)	7 (1,2)
Interrumpió la participación en el estudio/el medicamento del estudio por otras razones	4 (1,4)	10 (3,5)	7 (2,3)	6 (1,9)	11 (1,9)	16 (2,7)
Datos faltantes durante la ventana, pero durante el estudio	0	0	0	0	0	0

* Ajustado para los factores de estratificación basales.

[†] Incluye individuos con interrupción por falta de eficacia o con interrupción mientras no estaban suprimidos.

N = Número de individuos en cada grupo de tratamiento, IC = Intervalo de confianza, TAR = Tratamiento antiretroviral actual, RPV = rilpivirina, CAB = cabotegravir.

Tabla 2: Proporción de individuos con ARN de VIH-1 plasmático ≥ 50 copias/ml en la Semana 48 para factores basales clave (Resultados por Snapshot)

Specialist: VSG

MAF: EM

QC: AMP

HA approval date:

AR_RILP_suspINJ_PI_EUPI Jun-23_V2.0+D_es

Factores basales		Datos agrupados de FLAIR y ATLAS	
		RPV+CAB N=591 n/N (%)	TAR N=591 n/N (%)
CD4+ basales (células/ mm ³)	<350	0/42	2/54 (3,7)
	≥ 350 a < 500	5/120 (4,2)	0/117
	≥500	6/429 (1,4)	8/420 (1,9)
Sexo	Masculino	6/429 (1,4)	9/423 (2,1)
	Femenino	5/162 (3,1)	1/168 (0,6)
Raza	Blanca	9/430 (2,1)	7/408 (1,7)
	Negros/afroamericanos	2/109 (1,8)	3/133 (2,3)
	Asiáticos/otra	0/52	0/48
IMC	<30 kg/m ²	6/491 (1,2)	8/488 (1,6)
	≥30 kg/m ²	5/100 (5,0)	2/103 (1,9)
Edad (años)	<50	9/492 (1,8)	8/466 (1,7)
	≥50	2/99 (2,0)	2/125 (1,6)
Tratamiento antiviral basal en la aleatorización	PI	1/51 (2,0)	0/54
	INI	6/385 (1,6)	9/382 (2,4)
	INNTR	4/155 (2,6)	1/155 (0,6)

IMC= Índice de masa corporal, PI= Inhibidor de proteasas, INI= Inhibidor de integrasas, INNTR = Inhibidor no nucleosídico de transcriptasa reversa, RPV = rilpivirina, CAB = cabotegravir, TAR = tratamiento antirretroviral actual

En los estudios FLAIR y ATLAS, las diferencias de tratamiento entre características basales (recuento de CD4+, sexo, edad, raza, IMC, clase de tratamiento de tercer agente basal) fueron comparables.

Semana 96 del estudio FLAIR

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

Semana 124 del estudio FLAIR: inyección directa frente a dosificación inicial oral

En el estudio FLAIR, se hizo una evaluación de la seguridad y la eficacia en la semana 124 en aquellos pacientes que decidieron cambiar en la semana 100 de abacavir/dolutegravir/lamivudina a rilpivirina más cabotegravir en la fase de extensión. Los pacientes tuvieron la opción de cambiar a una fase con o sin dosificación inicial oral, creando así un grupo de dosificación inicial oral y un grupo de inyección directa.

En la semana 124, la proporción de sujetos con ARN del VIH-1 en plasma ≥ 50 copias/ml fue de 1/121 (0,8%) y 1/111 (0,9%) para los grupos de inicio por vía oral y de inyección directa, respectivamente. Las tasas de supresión viral (ARN del VIH-1 < 50 copias/ml) fueron similares tanto en el grupo de inicio por vía oral (113/121 [93,4%]) como en el grupo de inyección directa (110/111 [99,1%]).

Administración cada 2 meses

Specialist: VSG

MAF: EM

QC: AMP

HA approval date:

AR_RILP_suspINJ_PI_EUPI Jun-23_V2.0+D_es

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

La eficacia y seguridad de la inyección de rilpivirina administrada cada 2 meses se ha evaluado en un estudio de no inferioridad de Fase 3b, aleatorizado, multicéntrico, de grupos paralelos, abierto, ATLAS-2M (207966). El análisis primario se realizó después de que todos los individuos finalizaron su visita de la Semana 48 o interrumpieron la participación en el estudio prematuramente.

En ATLAS-2M, 1045 individuos infectados por VIH-1, tratados previamente con ART y con supresión virológica, fueron aleatorizados (1:1) y recibieron un régimen de inyección de rilpivirina más cabotegravir administrado cada 2 meses o mensualmente. Los individuos que recibieron inicialmente tratamiento sin cabotegravir/rilpivirina recibieron un tratamiento de inicio por vía oral que comprendía un comprimido de rilpivirina (25 mg) más un comprimido de cabotegravir (30 mg) diario durante al menos 4 semanas. Los individuos aleatorizados para recibir inyecciones mensuales de rilpivirina (mes 1: inyección de 900 mg, del mes 2 en adelante: inyección de 600 mg) e inyecciones de cabotegravir (mes 1: inyección de 600 mg, del mes 2 en adelante: inyección de 400 mg) recibieron tratamiento durante 44 semanas más. Los individuos aleatorizados para recibir inyecciones de rilpivirina cada 2 meses (inyección de 900 mg en los meses 1, 2, 4 y cada 2 meses en adelante) e inyecciones de cabotegravir (inyección de 600 mg en los meses 1, 2, 4 y cada 2 meses en adelante) recibieron tratamiento durante 44 semanas más. Antes de la aleatorización, el 63%, 13% y 24% de los individuos recibieron rilpivirina más cabotegravir durante 0 semanas, 1 a 24 semanas y >24 semanas, respectivamente.

Al inicio, la mediana de edad de los individuos fue de 42 años, el 27% eran mujeres, el 27% eran no blancos, el 4% tenían ≥ 65 años de edad, y el 6% tenían recuentos de células CD4+ menores a 350 células por mm^3 ; estas características fueron similares entre los grupos de tratamiento.

El principal criterio de valoración en ATLAS-2M fue la proporción de individuos con ARN de VIH-1 plasmático ≥ 50 copias/ml en la semana 48 (algoritmo instantáneo para la población por ITT-E).

En ATLAS-2M, el tratamiento con rilpivirina más cabotegravir administrado cada 2 meses fue no inferior a cabotegravir y rilpivirina administrados cada mes en la proporción de individuos que tenían ARN del VIH-1 plasmático ≥ 50 copias/ml (1,7% y 1,0%, respectivamente) en la semana 48. La diferencia de tratamiento ajustada entre cabotegravir + rilpivirina administrada cada 2 meses y cada mes (0,8; IC del 95%: -0,6, 2,2) alcanzó el criterio de no inferioridad (límite superior del IC del 95% por debajo del 4%).

Tabla 3: Resultados virológicos del tratamiento aleatorizado de ATLAS-2M a las 48 semanas (Análisis por Snapshot)

	Administración cada 2 meses (c8s) N=522 (%)	Administración mensual (c4s) N=523 (%)
ARN de VIH-1 ≥ 50 copias/ml[†]	9 (1,7)	5 (1,0)
% de diferencia de tratamiento (IC del 95%) *	0,8 (-0,6; 2,2)	
ARN de VIH-1 < 50 copias/ml	492 (94,3)	489 (93,5)

Specialist: VSG

MAF: EM

HA approval date:

QC: AMP

AR_RILP_suspINJ_PI_EUPI Jun-23_V2.0+D_es

% de diferencia de tratamiento (IC del 95%) *	0,8 (-2,1; 3,7)	
Sin datos virológicos en la ventana de la Semana 48	21 (4,0)	29 (5,5)
Razones:		
Suspendió la participación en el estudio debido a EA o muerte	9 (1,7)	13 (2,5)
Suspendió la participación en el estudio por otras razones ^a	12 (2,3)	16 (3,1)
Datos durante el estudio, pero faltantes en la ventana	0	0

* Ajustado para los factores de estratificación basales.

† Incluye individuos con interrupción por falta de eficacia o con interrupción mientras no estaban suprimidos.

N = Número de individuos en cada grupo de tratamiento, IC = Intervalo de confianza, TAR = Tratamiento antirretroviral actual.

Tabla 4: Proporción de individuos con ARN de VIH-1 plasmático ≥ 50 copias/ml en ATLAS-2M en la Semana 48 para factores basales clave (Resultados por Snapshot)

		Número de ARN del VIH-1 ≥ 50 copias/ml/ Total evaluado (%)	
		Administración cada 2 meses (C8S)	Administración mensual (C4S)
Recuento basal de células CD4+ (células/mm³)	<350	1/-35 (2,9)	1/-27 (3,7)
	350 a <500	1/-96 (1,0)	0/-89
	≥ 500	7/391 (1,8)	4/407 (1,0)
Sexo	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 blancos	4/152 (2,6)	0/130
	Negros o afroamericanos	4/101 (4,0)	0/90
	No Negros o afroamericanos	5/421 (1,2)	5/421 (1,2)
IMC	<30 kg/m ²	3/409 (0,7)	3/425 (0,7)
	≥ 30 kg/m ²	6/113 (5,3)	2/98 (2,0)
Edad (años)	<35	4/137 (2,9)	1/145 (0,7)
	35 a < 50	3/242 (1,2)	2/239 (0,8)
	≥ 50	2/143 (1,4)	2/139 (1,4)
Exposición previa a CAB/RPV	Ninguna	5/327 (1,5)	5/327 (1,5)
	1-24 semanas	3/69 (4,3)	0/68
	> 24 semanas	1/126 (0,8)	0/128

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

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

Los resultados de eficacia en la semana 96 son consistentes con los resultados del criterio de Specialist: VSG

MAF: EM

QC: AMP

HA approval date:

AR_RILP_suspINJ_PI_EUPI Jun-23_V2.0+D_es

valoración principal en la semana 48. Las inyecciones de rilpivirina más cabotegravir administradas cada 2 meses no son inferiores a las de rilpivirina y cabotegravir administradas cada mes. La proporción de sujetos con ARN del VIH-1 en plasma ≥ 50 c/mL en la semana 96 en las dosis de rilpivirina más cabotegravir cada 2 meses (n=522) y en las dosis mensuales de rilpivirina más cabotegravir (n=523) fue del 2,1% y del 1,1%, respectivamente (diferencia de tratamiento ajustada entre las dosis de rilpivirina más cabotegravir cada 2 meses y las dosis mensuales [1,0; IC del 95%: -0,6; 2,5]). La proporción de sujetos con ARN del VIH-1 < 50 c/mL en plasma en la semana 96 en las dosis de rilpivirina más cabotegravir cada 2 meses y en la dosis mensual de rilpivirina más cabotegravir fue del 91% y del 90,2% respectivamente (diferencia de tratamiento ajustada entre la dosis de rilpivirina más cabotegravir cada 2 meses y la dosis mensual [0,8; IC del 95%: -2,8; 4,3]).

Los resultados de eficacia en la semana 152 son consistentes con los resultados del criterio de valoración principal en la semana 48 y en la semana 96. Las inyecciones de rilpivirina más cabotegravir administradas cada 2 meses no son inferiores a las de rilpivirina y cabotegravir administradas cada mes. En un análisis ITT, la proporción de sujetos con ARN del VIH-1 en plasma ≥ 50 c/mL en la semana 152 en las dosis de rilpivirina más cabotegravir cada 2 meses (n=522) y en las dosis mensuales de rilpivirina más cabotegravir (n=523) fue del 2,7% y del 1,0%, respectivamente (diferencia de tratamiento ajustada entre las dosis de rilpivirina más cabotegravir cada 2 meses y las dosis mensuales [1,7; IC del 95%: 0,1; 3,3]). En un análisis ITT, la proporción de sujetos con ARN del VIH-1 < 50 c/mL en plasma en la semana 152 en las dosis de rilpivirina más cabotegravir cada 2 meses y en las dosis mensuales de rilpivirina más cabotegravir fue del 87% y 86% respectivamente (diferencia de tratamiento ajustada entre la dosis de rilpivirina más cabotegravir cada 2 meses y la dosis mensual [1,5; IC 95%: -2,6; 5,6]).

Análisis Post-hoc

Los análisis multivariantes de los estudios agrupados de Fase 3 (ATLAS hasta la semana 96, FLAIR hasta la semana 124, ATLAS-2M hasta la semana 152) examinaron la influencia de diversos factores sobre el riesgo de FVC. El análisis de los factores basales (BFA, por sus siglas en inglés) examinó las características basales virales y de los participantes y el régimen posológico; y el análisis multivariable (MVA, por sus siglas en inglés) incluyó los factores basales e incorporó concentraciones plasmáticas post-basales previstas del medicamento en FVC utilizando modelados de regresión con un procedimiento de selección de variables. Tras un total de 4.291 personas-año, la tasa de incidencia no ajustada de FVC fue de 0,54 por 100 personas-año; se notificaron 23 FVC (1,4% de 1.651 individuos en estos estudios).

El BFA demostró mutaciones resistentes a rilpivirina (tasa de incidencia IRR=21,65, $p < 0,0001$), subtipo A6/A1 del VIH-1 (IRR=12,87, $p < 0,0001$), y el índice de masa corporal (IRR=1,09 por aumento de 1 unidad, $p = 0,04$; IRR=3,97 de ≥ 30 kg/m², $p = 0,01$) se asociaron con la FVC. Otras variables, incluida la administración C4S o C8S, el sexo femenino o las mutaciones de resistencia CAB/INSTI no tuvieron una asociación significativa con la FVC. Una combinación de al menos 2 de los siguientes factores basales clave se asoció con un mayor riesgo de FVC: resistencia a rilpivirina asociada a mutaciones, subtipo A6/A1 del VIH-1 o IMC ≥ 30 kg/m² (Tabla 5).

Tabla 5: Resultados virológicos por presencia de factores basales clave de mutaciones resistentes a rilpivirina, subtipo A6/A1¹ del VIH-1 e IMC ≥ 30 kg/m²

Specialist: VSG

MAF: EM

HA approval date:

QC: AMP

AR_RILP_suspINJ_PI_EUPI Jun-23_V2.0+D_es

Factores basales (número)	Éxitos virológicos ²	Fracaso virológico confirmado (%) ³
0	844/970 (87,0)	4/970 (0,4)
1	343/404 (84,9)	8/404 (2,0) ⁴
≥2	44/57 (77,2)	11/57 (19,3) ⁵
TOTAL		23/1431 (1,6) ⁶
(Intervalo de confianza del 95%)	1231/1431 (86/0) (84,1; 87,8%)	(1,0 %; 2,4%)

¹ Clasificación VIH-1 subtipo A1 o A6 basada en el panel de la Biblioteca Nacional de Los Alamos de la base de datos de secuencias de VIH (Junio de 2020)

² Basado en el algoritmo instantáneo de la FDA de ARN <50 copias/ml en la Semana 48 para ATLAS, en la Semana 124 para FLAIR, en la Semana 152 para ATLAS-2M.

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

⁴ Valor predictivo positivo (VPP) <1%; valor predictivo negativo (VPN) 98,5%; sensibilidad 34,8%; especificidad 71,9%

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

⁶ Conjunto de datos de análisis con todas las covariables no faltantes para los factores de basales (de un total de 1651 personas).

En pacientes con al menos dos de estos factores de riesgo, la proporción de sujetos que tenían una FVC fue mayor que la observada en pacientes con ninguno o uno de los factores de riesgo, con FVC identificada en 6/24 pacientes [25,0%, IC del 95% (9,8%, 46,7%)] tratados con el régimen de dosificación cada 2 meses y 5/33 pacientes [15,2%, IC del 95% (5,1%, 31,9%)] tratados con el régimen de dosificación mensual.

Puentes orales con otros ART

En un análisis retrospectivo de los datos agrupados de 3 estudios clínicos (FLAIR, ATLAS-2M y LATTE-2/estudio 200056), se incluyeron 29 sujetos que recibieron un puente oral durante una mediana de 59 días (percentil 25 y 75: 53-135) con un ART distinto de rilpivirina más cabotegravir (puente oral alternativo) durante el tratamiento con REKAMBYS® más inyecciones intramusculares (IM) de acción prolongada (AP) de cabotegravir. La mediana de edad de los sujetos fue de 32 años, el 14 % eran mujeres, el 31 % no eran blancos, el 97 % recibió un régimen basado en un inhibidor de la integrasa (INI) para el puente oral alternativo, el 41 % recibió un INNTR como parte de su régimen de puente oral alternativo (incluyendo rilpivirina en 11/12 casos) y el 62 % recibió un INTR. Tres sujetos se retiraron durante el puente oral o poco después del puente oral por motivos no relacionados con la seguridad. La mayoría (≥96 %) de los sujetos mantuvo la supresión virológica (ARN del VIH-1 en plasma <50 c/ml). Durante el puente con el puente oral alternativo y durante el período posterior al puente oral alternativo (hasta 2 inyecciones de REKAMBYS® más cabotegravir después del puente oral), no se observaron casos de FVC (ARN del VIH-1 confirmado en plasma ≥200 c/ml).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha aplazado la obligación de presentar los resultados de los estudios con la inyección de REKAMBYS® en uno o más subgrupos de la población pediátrica en el tratamiento de la infección por VIH-1.

Specialist: VSG

MAF: EM

QC: AMP

HA approval date:

AR_RILP_suspINJ_PI_EUPI Jun-23_V2.0+D_es

Propiedades farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas de REKAMBYS® se han evaluado en adultos sanos e infectados con VIH-1.

Tabla 6: Parámetros farmacocinéticos poblacionales después de la administración oral de rilpivirina una vez al día y luego del inicio y la continuación de las inyecciones intramusculares de REKAMBYS® mensualmente o cada dos meses

Fase de administración	Régimen posológico	Media geométrica (percentil 5°, 95°)		
		AUC _(0-tau) ^b (ng•h/ml)	C _{máx} (ng/ml)	C _{tau} ^b (ng/ml)
Inicio por vía oral ^c	25 mg una vez al día	2083 (1125; 3748)	116 (48,6; 244)	79,4 (31,8; 177)
Inyección inicial ^{a,d}	Dosis inicial IM de 900 mg	44842 (21712; 87575)	144 (93,9; 221)	41,9 (21,7; 78,9)
Inyección mensual ^{a,e}	600 mg IM mensual	68324 (39042; 118111)	121 (68,1; 210)	85,8 (49,6; 147)
Inyección cada 2 meses ^{a,e}	900 mg IM cada 2 meses	132450 (76638; 221783)	138 (80,6; 228)	68,9 (38; 119)

^a Basado en estimaciones post-hoc individuales del modelo farmacocinético poblacional de rilpivirina IM (datos combinados de FLAIR, ATLAS y ATLAS-2M).

^b tau es el intervalo de administración: 24 horas para vía oral; 1 o 2 meses para inyecciones IM mensualmente o cada 2 meses.

^c Para rilpivirina oral, C_{tau} representa los datos agrupados observados de FLAIR, ATLAS y ATLAS-2M, AUC_(0-tau) y C_{máx} representan datos farmacocinéticos de los estudios de Fase 3 de rilpivirina oral

^d Al administrarse con el inicio por vía oral, la C_{máx} de la inyección de inicio refleja principalmente la administración oral, ya que la inyección de inicio se administró el mismo día que la última dosis oral. Al administrarse sin el inicio por vía oral (inyección directa, n=110), se obtuvo una media geométrica (percentil 5 y 95) de C_{máx} (1 semana después de la inyección de inicio) para rilpivirina de 68,0 ng/ml (27,5; 220) y la C_{tau} de 48,9 ng/ml (17,7; 138).

^e Datos de la Semana 48.

Absorción

La inyección de rilpivirina de liberación prolongada exhibe una cinética limitada por la velocidad de absorción (es decir, farmacocinética flip-flop) que produce una absorción lenta del músculo glúteo hacia la circulación sistémica, resultando en concentraciones plasmáticas sostenidas de rilpivirina.

Después de una dosis intramuscular única, las concentraciones plasmáticas de rilpivirina son detectables el primer día y aumentan gradualmente hasta alcanzar concentraciones plasmáticas máximas después de una mediana de 3-4 días. Rilpivirina se ha detectado en plasma hasta durante 52 semanas o más después de la administración de una dosis única de REKAMBYS®. Después de 1 año de inyecciones mensuales o cada 2 meses, se alcanza aproximadamente el 80% de la exposición farmacocinética en estado estacionario de rilpivirina.

La exposición plasmática de rilpivirina aumenta en proporción o ligeramente menos que en proporción a la dosis después de inyecciones IM únicas y repetidas que oscilan entre 300 y 1200 mg.

Distribución

Rilpivirina se une aproximadamente en un 99,7% a las proteínas plasmáticas *in vitro*,

Specialist: VSG

MAF: EM

QC: AMP

HA approval date:

AR_RILP_suspINJ_PI_EUPI Jun-23_V2.0+D_es

principalmente a albúmina. Según un análisis de farmacocinética poblacional, se estimó que el volumen aparente típico del compartimento central (V_c/F) para rilpivirina después de la administración IM era de 132 litros, reflejando una distribución moderada a los tejidos periféricos.

Rilpivirina está presente en el líquido cefalorraquídeo (LCR). En individuos infectados por VIH-1 que recibían un régimen de inyección de rilpivirina más inyección de cabotegravir, la mediana de la relación de la concentración de rilpivirina entre LCR y plasma ($n=16$) fue del 1,07 al 1,32% (intervalo: no cuantificable a 1,69%). De acuerdo con las concentraciones terapéuticas de rilpivirina en el LCR, el ARN de VIH-1 en el LCR ($n=16$) fue <50 copias/ml en el 100% y <2 copias/ml en 15/16 (94%) de los individuos. En el mismo momento de medición, el ARN de VIH-1 en plasma ($n=18$) fue <50 copias/ml en el 100% y <2 copias/ml en 12/18 (66,7%) de los individuos.

Biotransformación

Los experimentos *in vitro* indican que rilpivirina principalmente experimenta metabolismo oxidativo mediado por el sistema del citocromo P450 (CYP) 3A.

Eliminación

La vida media aparente de rilpivirina después de la administración de REKAMBYS® es limitada por la velocidad de absorción y se estimó que era de entre 13 y 28 semanas.

Se estimó que la depuración plasmática aparente (CL/F) de rilpivirina era de 5,08 l/h.

Después de la administración de una dosis única de ^{14}C -rilpivirina oral, en promedio el 85% y 6,1% de la radioactividad podía recuperarse en heces y en orina, respectivamente. En heces, la rilpivirina inalterada representó un promedio del 25% de la dosis administrada. Solo se detectaron cantidades mínimas de rilpivirina inalterada ($<1\%$ de la dosis) en la orina.

Poblaciones especiales

Sexo

No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la exposición de rilpivirina después de la administración intramuscular (IM) entre hombres y mujeres.

Raza

No observó un efecto clínicamente relevante de la raza en la exposición de rilpivirina después de la administración intramuscular.

IMC

No observó un efecto clínicamente relevante del IMC en la exposición de rilpivirina después de la administración intramuscular.

Pacientes de edad avanzada

No observó un efecto clínicamente relevante de la edad en la exposición de rilpivirina después de la administración intramuscular. Los datos farmacocinéticos de rilpivirina en individuos >65 años de edad son limitados.

Insuficiencia renal

Specialist: VSG

MAF: EM

QC: AMP

HA approval date:

AR_RILP_suspINJ_PI_EUPI Jun-23_V2.0+D_es

No se ha estudiado la farmacocinética de rilpivirina en pacientes con insuficiencia renal. La eliminación renal de rilpivirina es insignificante. No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderado. En pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal, REKAMBYS® debe utilizarse con precaución, ya que las concentraciones plasmáticas pueden aumentar debido a alteraciones en la absorción, distribución y/o metabolismo del fármaco secundarias a la disfunción renal. En pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal, la combinación de REKAMBYS® con un inhibidor potente de CYP3A solo debe utilizarse si el beneficio supera el riesgo. Debido a que rilpivirina se une en gran medida a las proteínas plasmáticas, es improbable que sea retirada significativamente por hemodiálisis o diálisis peritoneal (ver “Posología y forma de administración”).

Insuficiencia hepática

Rilpivirina se metaboliza y elimina principalmente por el hígado. En un estudio que comparó a 8 pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación A de Child-Pugh) con 8 controles emparejados, y a 8 pacientes con insuficiencia hepática moderado (puntuación B de Child-Pugh) con 8 controles emparejados, la exposición con múltiples dosis de rilpivirina oral fue un 47% más alta en pacientes con insuficiencia hepática leve y un 5% más alta en pacientes con insuficiencia hepática moderado. Sin embargo, no puede excluirse que la exposición de rilpivirina farmacológicamente activa y no unida aumente significativamente con la insuficiencia hepática moderada. No se sugiere ajuste de dosis pero se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada. No se ha estudiado REKAMBYS® en pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación C de Child-Pugh). Por lo tanto, REKAMBYS® no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver “Posología y forma de administración”).

Pacientes coinfectados con VHB/VHC

El análisis farmacocinético poblacional indicó que la coinfección por el virus de la hepatitis B y/o C no tuvo un efecto clínicamente relevante en la exposición de rilpivirina después de la administración oral.

Pacientes pediátricos

No se ha establecido la farmacocinética de rilpivirina en niños y adolescentes <18 años con REKAMBYS®.

DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD

Todos los estudios se realizaron con rilpivirina para uso oral, excepto los estudios sobre tolerancia local con inyecciones de REKAMBYS®.

Toxicidad de dosis repetidas

Se observó toxicidad hepática asociada con inducción de enzimas hepáticas en roedores. En perros, se encontraron efectos similares a la colestasis.

Estudios de toxicología reproductiva

Los estudios en animales no mostraron evidencia de toxicidad embrionaria o fetal relevante o un efecto en la función reproductiva. No hubo teratogenicidad con rilpivirina oral en ratas y conejos. Las exposiciones embriofetales en el nivel sin efectos adversos observados (NOAEL)

Specialist: VSG

MAF: EM

HA approval date:

QC: AMP

AR_RILP_suspINJ_PI_EUPI Jun-23_V2.0+D_es

en ratas y conejos fueron respectivamente ≥ 12 y ≥ 57 veces la exposición en humanos a la dosis diaria máxima recomendada en humanos de 25 mg una vez al día en pacientes infectados por el VIH-1 o a la dosis de inyección intramuscular de 600 mg o 900 mg de suspensión inyectable de liberación prolongada de rilpivirina.

Carcinogénesis y mutagénesis

Se evaluó el potencial carcinogénico de rilpivirina oral mediante administración oral por sonda nasogástrica a ratones y ratas hasta las 104 semanas. A las dosis más bajas analizadas en los estudios de carcinogenicidad, las exposiciones sistémicas (basadas en el AUC) a rilpivirina fueron ≥ 17 veces (ratones) y ≥ 2 veces (ratas) la exposición en humanos a la dosis diaria máxima recomendada en humanos de 25 mg una vez al día en pacientes infectados por el VIH-1 o a la dosis de inyección intramuscular de 600 mg o 900 mg de suspensión inyectable de liberación prolongada de rilpivirina. En ratas, no hubo neoplasias relacionadas con el medicamento. En ratones, rilpivirina fue positiva para neoplasias hepatocelulares tanto en machos como en hembras. Los hallazgos hepatocelulares observados en ratones pueden ser específicos de los roedores.

Rilpivirina fue negativa en ausencia y en presencia de un sistema de activación metabólico en la prueba de mutación inversa de Ames *in vitro* y en la prueba de clastogenicidad de linfoma de ratón *in vitro*. Rilpivirina oral no indujo daño cromosómico en la prueba de micronúcleo de ratones *in vivo*.

Tolerancia local para REKAMBYS®

Después de la administración IM repetida a largo plazo de REKAMBYS® en perros y minicerdos, se observó un eritema leve y de corta duración (es decir, de 1 a 4 días en los minicerdos) y en la autopsia se observaron depósitos blancos en los sitios de la inyección, acompañados de hinchazón y decoloración de los ganglios linfáticos supurados. El examen microscópico mostró infiltración de macrófagos y depósitos eosinofílicos en los sitios de la inyección. También se observó una respuesta de infiltración de macrófagos en los ganglios linfáticos supurados/regionales. Estos hallazgos se consideraron una reacción al material depositado más que una manifestación de irritación local.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento debe ser prescripto por un médico con experiencia en el manejo de la infección por VIH. Cada inyección debe ser administrada por un profesional de la salud.

Antes de iniciar el tratamiento con REKAMBYS®, el profesional de la salud debe seleccionar cuidadosamente a los pacientes que estén de acuerdo con el cronograma de inyecciones requeridas y aconsejarles sobre la importancia de cumplir con las citas de administración programadas para ayudar a mantener la supresión viral y reducir el riesgo de rebrote viral y el potencial desarrollo de resistencia asociada a la omisión de dosis.

Después de la interrupción de REKAMBYS® en combinación con la inyección de cabotegravir, es esencial adoptar un régimen antirretroviral alternativo totalmente supresor a más tardar dos meses después de la última inyección cada 2 meses de REKAMBYS® (ver “Advertencias y precauciones de empleo”).

Specialist: VSG

MAF: EM

HA approval date:

QC: AMP

AR_RILP_suspINJ_PI_EUPI Jun-23_V2.0+D_es

Se debe consultar el prospecto de la inyección de cabotegravir para conocer la dosis recomendada.

Posología

Se puede iniciar la administración de REKAMBYS® con una dosificación inicial oral o sin ella (inyección directa).

El profesional de la salud y el paciente pueden decidir usar rilpivirina comprimidos como inicio por vía oral antes de iniciar las inyecciones de REKAMBYS® para evaluar la tolerabilidad (ver Tabla 7), o pasar directamente al tratamiento de REKAMBYS® (ver la Tabla 8 para las recomendaciones de dosificación cada 2 meses).

Inicio por vía oral

Cuando se utiliza el inicio por vía oral antes del inicio de REKAMBYS®, deben administrarse comprimidos orales de rilpivirina junto con comprimidos orales de cabotegravir durante aproximadamente 1 mes (al menos 28 días) para evaluar la tolerabilidad a rilpivirina y cabotegravir. Se debe tomar un comprimido de rilpivirina 25 mg con una comida junto con un comprimido de cabotegravir 30 mg una vez al día (ver Tabla 7).

Tabla 7: Inicio por vía oral en adultos

	Inicio por vía oral
Medicamento	Durante un mes (al menos 28 días), seguido de la inyección de inicio^a
Rilpivirina	25 mg una vez al día con una comida
Cabotegravir	30 mg una vez al día

^a Ver la Tabla 8 para la dosificación de inyecciones cada 2 meses.

Administración cada 2 meses

Inyecciones iniciales - 1 mes de diferencia (900 mg correspondientes a 3 ml)

El día final del tratamiento antirretroviral actual o del inicio por vía oral, la dosis inicial recomendada de la inyección de rilpivirina en adultos es una inyección intramuscular única de 900 mg.

Un mes después, se debe administrar una segunda inyección intramuscular de 900 mg. Los pacientes pueden recibir la segunda inyección de 900 mg hasta 7 días antes o después de la fecha de administración programada.

Inyecciones de continuación - 2 meses de diferencia (900 mg correspondientes a 3 ml)

Después de las inyecciones iniciales, la dosis recomendada de la inyección de continuación de rilpivirina en adultos es una inyección intramuscular única de 900 mg administrada cada 2 meses. Los pacientes pueden recibir inyecciones hasta 7 días antes o después de la fecha del cronograma de inyecciones cada 2 meses.

Tabla 8: Pauta posológica de inyecciones intramusculares cada 2 meses recomendada en pacientes adultos

	Inyecciones iniciales	Inyecciones de continuación
Specialist: VSG		MAF: EM
		QC: AMP
HA approval date:		AR_RILP_suspINJ_PI_EUPI Jun-23_V2.0+D_es

Medicamento	Iniciar la inyección el último día del tratamiento antirretroviral actual o del tratamiento oral previo (si se usa). Un mes después, se debe administrar una segunda inyección de inicio.	Dos meses después de la última inyección de inicio y cada 2 meses a partir de entonces
Rilpivirina	900 mg	900 mg
Cabotegravir	600 mg	600 mg

Dosis omitidas

Los pacientes que omiten una visita para la inyección deben volver a evaluarse clínicamente para asegurarse de que sea adecuado reanudar el tratamiento. Ver la Tabla 9 para conocer las recomendaciones posológicas después de omitir una inyección.

Omisión de la inyección cada 2 meses (administración oral para reemplazar 1 inyección cada 2 meses)

Si un paciente planea omitir una visita de inyección programada durante más de 7 días, se puede utilizar el tratamiento oral diario (un comprimido de rilpivirina [25 mg] y un comprimido de cabotegravir [30 mg]) para reemplazar una visita de inyección ‘cada 2 meses’. Se dispone de datos limitados sobre la combinación oral con otros ART totalmente supresores (principalmente basados en INI) (ver “Propiedades farmacodinámicas”).

La primera dosis de tratamiento oral debe tomarse aproximadamente dos meses (± 7 días) después de las últimas dosis de inyección de REKAMBYS® y cabotegravir. La administración de la inyección debe reanudarse el día que finalice la administración oral, según se recomienda en la Tabla 9.

En caso de que sea necesario cubrir más de dos meses; es decir, si se omiten más de una inyección ‘cada 2 meses’, se debe iniciar un régimen oral alternativo dos meses (± 7 días) después de la inyección final de REKAMBYS®.

Tabla 9: Recomendaciones posológicas de REKAMBYS® después de omitir inyecciones o tratamiento oral para pacientes que reciben la administración de inyección cada 2 meses

Visita de inyección omitida	Tiempo desde la última inyección	Recomendación (todas las inyecciones son de 3 ml)
Inyección 2	≤ 2 meses	Continuar con la inyección de 900 mg tan pronto como sea posible y continuar con el cronograma de inyecciones cada 2 meses.
	> 2 meses	Reanudar la dosis de 900 mg, seguida de una segunda inyección inicial de 900 mg un mes después. Luego seguir el cronograma de inyecciones cada 2 meses.
Inyección 3 o posterior	≤ 3 meses	Continuar con la inyección de 900 mg tan pronto como sea posible y continuar con el cronograma de inyecciones cada 2 meses.

Specialist: VSG

MAF: EM

HA approval date:

QC: AMP

AR_RILP_suspINJ_PI_EUPI Jun-23_V2.0+D_es

Visita de inyección omitida	Tiempo desde la última inyección	Recomendación (todas las inyecciones son de 3 ml)
	>3 meses	Reanudar la dosis de 900 mg, seguida de una segunda inyección inicial de 900 mg un mes después. Luego seguir el cronograma de inyecciones cada 2 meses.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Hay información limitada respecto al uso de REKAMBYS® en pacientes >65 años de edad. No se requiere ajuste de la dosis de REKAMBYS® en pacientes mayores (ver “Propiedades farmacodinámicas” y “Propiedades farmacocinéticas”).

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. En pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal, la combinación de REKAMBYS® con un inhibidor potente del CYP3A solo debe utilizarse si el beneficio supera el riesgo. Los individuos con un aclaramiento estimado de creatinina <50 ml/min/1,73 m² no se incluyeron en los estudios de Fase 3. No hay datos disponibles en individuos que reciben diálisis, aunque no se prevén diferencias en la farmacocinética en esta población (ver “Propiedades farmacocinéticas”).

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (puntuación Child-Pugh A o B), pero se recomienda tener precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada. No hay datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación Child-Pugh C); por lo tanto, REKAMBYS® no se recomienda en estos pacientes (ver “Propiedades farmacocinéticas”).

Población pediátrica

No se han establecido la seguridad y eficacia de REKAMBYS® en niños y adolescentes <18 años. No hay datos disponibles.

Forma de administración

Para uso intramuscular.

Se debe tener precaución para evitar la inyección accidental de REKAMBYS® en un vaso sanguíneo. La suspensión debe inyectarse lentamente (ver “Advertencias y Precauciones especiales de uso”).

Previo a la administración, el vial de REKAMBYS® debe llevarse a temperatura ambiente. REKAMBYS® debe ser administrado por un profesional de la salud. Para conocer las instrucciones de administración, ver “Instrucciones de uso”.

REKAMBYS® siempre debe ser coadministrado con la inyección de cabotegravir. Las inyecciones de REKAMBYS® y cabotegravir deben administrarse en sitios separados de inyección en el glúteo durante la misma visita. El orden de las inyecciones no es importante.

Al momento de administrar REKAMBYS®, los profesionales de la salud deben tener en cuenta

Specialist: VSG

MAF: EM

HA approval date:

QC: AMP

AR_RILP_suspINJ_PI_EUPI Jun-23_V2.0+D_es

el índice de masa corporal (IMC) del paciente para asegurarse de que la longitud de la aguja sea suficiente para alcanzar el músculo glúteo. El envase contiene 1 aguja para inyección (ver “Presentación”).

El vial debe sostenerse con firmeza y agitado vigorosamente durante 10 segundos completos. El vial debe invertirse y debe revisarse la resuspensión. Debe tener un aspecto uniforme. Si la suspensión no es uniforme, el vial debe ser agitado nuevamente. Es normal ver pequeñas burbujas de aire.

Las inyecciones deben administrarse en las regiones ventroglútea (recomendado) o dorsoglútea.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en “Composición”.

REKAMBYS® no debe coadministrarse con los siguientes medicamentos, ya que pueden ocurrir disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (debido a la inducción enzimática de CYP3A), la cual puede resultar en la pérdida del efecto terapéutico de REKAMBYS® (ver “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”):

- Anticonvulsivantes: carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína
- Antimicobacterianos: rifabutina, rifampicina, rifapentina
- Glucocorticoides sistémicos: dexametasona, excepto como tratamiento de dosis única
- Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

Riesgo de resistencia después de la interrupción del tratamiento

Para minimizar el riesgo de desarrollar resistencia viral, es esencial adoptar un régimen antirretroviral alternativo totalmente supresor como máximo dos meses después de la última inyección cada 2 meses de REKAMBYS®.

Si se sospecha de fracaso virológico, debe adoptarse un régimen alternativo lo antes posible.

Propiedades de acción prolongada de la inyección de rilpivirina

Las concentraciones residuales de rilpivirina pueden permanecer en circulación sistémica de los pacientes por períodos prolongados (hasta 4 años en algunos pacientes) y se deben considerar al interrumpir REKAMBYS® (ver “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”, “Fertilidad, embarazo y lactancia”, “Efecto sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinarias”, “Sobredosificación”).

Factores basales asociados con la falla virológica

Antes de comenzar el régimen, se debe tener en cuenta que los análisis multivariados indican que una combinación de al menos 2 de los siguientes factores basales pueden estar asociada

Specialist: VSG

MAF: EM

HA approval date:

QC: AMP

AR_RILP_suspINJ_PI_EUPI Jun-23_V2.0+D_es

con un mayor riesgo de falla virológica: mutaciones archivadas de resistencia a rilpivirina, VIH-1 subtipo A6/A1, o IMC ≥ 30 kg/m². Los datos disponibles sugieren que el fracaso virológico ocurre con mayor frecuencia cuando estos pacientes son tratados según el esquema de dosificación cada 2 meses en comparación con el régimen de dosificación mensual. En pacientes con antecedentes de tratamientos incompletos o inciertos sin análisis de resistencia previos al tratamiento, se recomienda precaución en presencia de un IMC ≥ 30 kg/m² o del subtipo VIH-1A6/A1 (ver “Propiedades farmacodinámicas”).

Reacciones posteriores a la inyección

La administración intravenosa accidental durante el procedimiento de inyección intramuscular puede resultar en reacciones adversas debido a concentraciones plasmáticas temporalmente altas. En los estudios clínicos, se notificaron reacciones graves posteriores a la inyección minutos después de la inyección de rilpivirina. Estos eventos incluyeron síntomas como disnea, broncoespasmo, agitación, calambres abdominales, erupción/urticaria, mareos, rubefacción, sudoración, entumecimiento oral, cambios en la presión arterial y dolor (por ejemplo, de espalda y pecho). Estos eventos fueron muy raros y comenzaron a resolverse minutos después de la inyección. Algunos de los pacientes recibieron tratamiento sintomático, según decisión del médico que les estaba tratando.

Siga cuidadosamente las “Instrucciones de uso” al preparar y administrar REKAMBYS® (ver “Posología y Forma de administración”). Observe a los pacientes brevemente (aproximadamente 10 minutos) después de la inyección. Si un paciente experimenta una reacción posterior a la inyección, se lo debe monitorear y tratar según fuera clínicamente indicado.

Cardiovasculares

REKAMBYS® debe utilizarse con precaución cuando se administra simultáneamente con un medicamento con riesgo conocido de Torsade de Pointes. A dosis supraterapéuticas (75 y 300 mg una vez al día), rilpivirina oral se ha asociado con prolongación del intervalo QTc del electrocardiograma (ECG) (ver “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”, “Reacciones adversas” y “Propiedades farmacocinéticas”). Rilpivirina oral a la dosis recomendada de 25 mg una vez al día no se asocia con un efecto clínicamente importante en el QTc. Las concentraciones plasmáticas de rilpivirina después de las inyecciones de REKAMBYS® son comparables a aquellas observadas durante el tratamiento oral con rilpivirina.

Coinfección por Virus de la Hepatitis B/Virus de la Hepatitis C (VHB/VHC)

Los pacientes coinfectados con hepatitis B se excluyeron de los estudios con REKAMBYS®. No se recomienda iniciar el tratamiento con REKAMBYS® en pacientes coinfectados con hepatitis B. En pacientes coinfectados con hepatitis B que recibieron rilpivirina oral, la incidencia de aumento de las enzimas hepáticas fue mayor que en pacientes que recibieron rilpivirina oral que no estaban coinfectados con hepatitis B. Los médicos deben consultar las guías de tratamiento vigentes para el manejo de la infección por VIH en pacientes coinfectados con el virus de la hepatitis B.

Se dispone de datos limitados en pacientes coinfectados con el virus de hepatitis C. En

Specialist: VSG

MAF: EM

HA approval date:

QC: AMP

AR_RILP_suspINJ_PI_EUPI Jun-23_V2.0+D_es

pacientes coinfectados con hepatitis C que recibieron rilpivirina oral, la incidencia de aumento de las enzimas hepáticas fue mayor que en pacientes que recibieron rilpivirina oral que no estaban coinfectados con hepatitis C. La exposición farmacocinética de rilpivirina oral e inyectable en pacientes coinfectados fue comparable a aquella en pacientes sin coinfección por hepatitis C. Se recomienda el monitoreo de la función hepática en pacientes coinfectados con hepatitis C.

Interacciones con otros medicamentos

REKAMBYS® no debe administrarse con otros medicamentos antirretrovirales, excepto por la inyección de cabotegravir para el tratamiento de la infección por VIH-1 (ver “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

Embarazo

Hay datos limitados sobre REKAMBYS® en mujeres embarazadas. REKAMBYS® no se recomienda durante el embarazo, al menos que el beneficio esperado justifique el potencial riesgo. Se observaron exposiciones más bajas de rilpivirina oral cuando se tomó rilpivirina 25 mg una vez al día durante el embarazo. En los estudios de Fase 3 con rilpivirina oral, se ha asociado una menor exposición a rilpivirina, similar a la observada durante el embarazo, con un mayor riesgo de fracaso virológico, por lo que la carga viral debe monitorearse estrechamente. Alternativamente, se podría considerar el cambio a otro régimen de terapia antirretroviral (ART, por sus siglas en inglés) (ver “Fertilidad, embarazo y lactancia”, “Propiedades farmacodinámicas” y “Propiedades farmacocinéticas”).

Síndrome de reactivación inmune

En aquellos pacientes infectados por el VIH con inmunodeficiencia grave, al momento de la institución del tratamiento antirretroviral combinado (CART, por sus siglas en inglés), puede aparecer una reacción inflamatoria a patógenos oportunistas asintomáticos o residuales y ocasionar afecciones clínicas graves o agravamiento de los síntomas. Típicamente, dichas reacciones se observaron dentro de las primeras semanas o meses de iniciado el CART. Los ejemplos relevantes son la retinitis por citomegalovirus, las infecciones micobacterianas generalizadas y/o focales, y la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Cualquier síntoma inflamatorio debe evaluarse y debe administrarse el tratamiento cuando sea necesario. También se informaron trastornos autoinmunes (como enfermedad de Graves y hepatitis autoinmune) en el contexto de reconstitución inmunológica; no obstante, el tiempo informado hasta la aparición es más variable y estos eventos pueden producirse muchos meses después de iniciar el tratamiento.

Infecciones oportunistas

Se debe aconsejar a los pacientes que REKAMBYS® o cualquier otra terapia antirretroviral no cura la infección por VIH y que podrían desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por VIH. Por lo tanto, los pacientes deben mantenerse bajo observación clínica estrecha por médicos experimentados en el tratamiento de estas enfermedades asociadas al VIH.

Specialist: VSG

MAF: EM

HA approval date:

QC: AMP

AR_RILP_suspINJ_PI_EUPI Jun-23_V2.0+D_es

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por inyección, esto es decir que es esencialmente “libre de sodio”.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

REKAMBYS®, en combinación con la inyección de cabotegravir, está indicado para usarse como un régimen completo para el tratamiento de la infección por VIH-1 y no debe administrarse con otros medicamentos antirretrovirales para el tratamiento del VIH-1. Por lo tanto, no se proporciona información sobre interacciones medicamentosas con otros medicamentos antirretrovirales. Desde una perspectiva de interacción medicamentosa, no hay limitaciones para el uso de otros medicamentos antirretrovirales después de interrumpir el tratamiento con REKAMBYS®.

Para el tratamiento con rilpivirina en el inicio por vía oral y en caso de que las dosis omitidas se reemplacen con un tratamiento con rilpivirina oral, consultar el prospecto del comprimido de rilpivirina oral para obtener información sobre las interacciones medicamentosas.

Medicamentos que afectan la exposición a rilpivirina

Rilpivirina es principalmente metabolizada por el citocromo P450 (CYP)3A. Por lo tanto, los medicamentos que inducen o inhiben CYP3A pueden afectar el clearance de rilpivirina (ver “Propiedades farmacocinéticas”). Se ha observado que la coadministración de rilpivirina y medicamentos que inducen CYP3A disminuyen las concentraciones plasmáticas de rilpivirina, lo cual podría disminuir el efecto terapéutico de rilpivirina.

Se ha observado que la coadministración de rilpivirina y medicamentos que inhiben CYP3A aumenta las concentraciones plasmáticas de rilpivirina.

Cuando se utiliza rilpivirina oral, los inhibidores de la bomba de protones están contraindicados (ver el prospecto de rilpivirina comprimidos).

Medicamentos que son afectados por el uso de rilpivirina

Rilpivirina no parece tener un efecto clínicamente relevante en la exposición de medicamentos metabolizados por enzimas del CYP.

Rilpivirina inhibe a la glicoproteína P *in vitro* (IC₅₀ de 9,2 µM). En un estudio clínico, rilpivirina oral (25 mg una vez al día) no afectó significativamente la farmacocinética de digoxina.

Rilpivirina es un inhibidor *in vitro* del transportador MATE-2K con una IC₅₀ de <2,7 nM. Actualmente se desconocen las implicaciones clínicas de este hallazgo.

Tabla de interacciones

En la Tabla 10 se enumeran interacciones establecidas y teóricas seleccionadas entre rilpivirina

Specialist: VSG

MAF: EM

QC: AMP

HA approval date:

AR_RILP_suspINJ_PI_EUPI Jun-23_V2.0+D_es

y medicamentos coadministrados, están basadas en los estudios realizados con rilpivirina oral, o son interacciones con medicamentos que pueden ocurrir potencialmente (el incremento está señalado como “↑”, la disminución como “↓”, sin cambio como “↔”, no aplica como “NA”, intervalo de confianza como “IC”).

Tabla 10: Interacciones y recomendaciones posológicas con otros medicamentos

Medicamentos por áreas terapéuticas	Interacción Cambio de la media geométrica (%) ^Ω	Recomendaciones respecto a la coadministración
AGENTES ANTIVIRALES		
Cabotegravir	AUC de cabotegravir ↔ C _{min} de cabotegravir ↔ C _{máx} de cabotegravir ↔ AUC de rilpivirina ↔ C _{min} de rilpivirina ↓ 8% C _{máx} de rilpivirina ↔	No se requiere ajuste de dosis.
Ribavirina	No estudiada. No se esperan interacciones medicamentosas clínicamente importantes.	No se requiere ajuste de dosis.
ANTICONVULSIVANTES		
Carbamazepina Oxcarbazepina Fenobarbital Fenitoína	No estudiada. Se esperan disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina. (inducción de enzimas CYP3A)	Rilpivirina no debe utilizarse en combinación con esos anticonvulsivantes, ya que la coadministración puede producir una pérdida del efecto terapéutico de rilpivirina (ver “Contraindicaciones”).
AGENTES ANTIFÚNGICOS AZÓLICOS		
Ketoconazol* [#] 400 mg una vez al día	AUC de ketoconazol ↓ 24% C _{min} de ketoconazol ↓ 66% C _{máx} de ketoconazol ↔ (inducción de CYP3A debido a alta dosis de rilpivirina en el estudio) AUC de rilpivirina ↑ 49% C _{min} de rilpivirina ↑ 76% C _{máx} de rilpivirina ↑ 30% (inhibición de enzimas CYP3A)	No se requiere ajuste de dosis.
Fluconazol Itraconazol Posaconazol Voriconazol	No estudiada. El uso simultáneo de REKAMBYS® con los agentes antifúngicos azólicos puede causar un aumento en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina. (inhibición de enzimas CYP3A)	No se requiere ajuste de dosis.
ANTIMICOBACTERIANOS		
Rifabutina* [#] 300 mg una vez al día	AUC de rifabutina ↔ C _{min} de rifabutina ↔ C _{máx} de rifabutina ↔ AUC de 25-O-desacetil-rifabutina ↔ C _{min} de 25-O-desacetil-rifabutin ↔ C _{máx} de 25-O-desacetil-rifabutina ↔	REKAMBYS® no debe utilizarse en combinación con rifabutina, ya que no se han establecido recomendaciones de dosis específicas. La coadministración

Specialist: VSG

MAF: EM

HA approval date:

QC: AMP

AR_RILP_suspINJ_PI_EUPI Jun-23_V2.0+D_es

<p>300 mg una vez al día (+rilpivirina 25 mg una vez al día)</p> <p>300 mg una vez al día (+rilpivirina 50 mg una vez al día)</p>	<p>AUC de rilpivirina ↓ 42% C_{min} de rilpivirina ↓ 48% C_{máx} de rilpivirina ↓ 31%</p> <p>AUC de rilpivirina ↑ 16%* C_{min} de rilpivirina ↔* C_{máx} de rilpivirina ↑ 43%*</p> <p>* comparada con rilpivirina 25 mg sola una vez al día</p> <p>(inducción de enzimas CYP3A)</p>	<p>probablemente conduzca a una pérdida del efecto terapéutico de rilpivirina (ver “Contraindicaciones”).</p>
<p>Rifampicina*# 600 mg una vez al día</p>	<p>AUC de rifampicina ↔ C_{min} de rifampicina NA C_{máx} de rifampicina ↔ AUC de 25-desacetil-rifampicina ↓ 9% C_{min} de 25-desacetil-rifampicina NA C_{máx} de 25-desacetil-rifampicina ↔ AUC de rilpivirina ↓ 80% C_{min} de rilpivirina ↓ 89% C_{máx} de rilpivirina ↓ 69%</p> <p>(inducción de enzimas CYP3A)</p>	<p>Rilpivirina no debe utilizarse en combinación con rifampicina, ya que es probable que la coadministración produzca una pérdida del efecto terapéutico de rilpivirina (ver “Contraindicaciones”).</p>
<p>Rifapentina</p>	<p>No estudiada. Se esperan disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina.</p> <p>(inducción de enzimas CYP3A)</p>	<p>Rilpivirina no debe utilizarse en combinación con rifapentina, ya que es probable que la coadministración produzca una pérdida del efecto terapéutico de rilpivirina (ver “Contraindicaciones”).</p>
<p>ANTIBIÓTICOS MACRÓLIDOS</p>		
<p>Claritromicina Eritromicina</p>	<p>No estudiada. Se espera un aumento en la exposición de rilpivirina.</p> <p>(inhibición de enzimas CYP3A)</p>	<p>Donde sea posible, deben considerarse alternativas como azitromicina.</p>
<p>GLUCOCORTICOIDES O CORTICOSTEROIDES</p>		
<p>Dexametasona (sistémica, excepto el uso de dosis única)</p>	<p>No estudiada. Se esperan disminuciones dependientes de la dosis en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina.</p> <p>(inducción de enzimas CYP3A)</p>	<p>Rilpivirina no debe utilizarse en combinación con dexametasona sistémica (excepto como dosis única), ya que la coadministración puede producir una pérdida del efecto terapéutico de rilpivirina (ver “Contraindicaciones”). Se deben considerar alternativas, en particular para el uso a largo plazo.</p>
<p>ANALGÉSICOS NARCÓTICOS</p>		
<p>Metadona* 60-100 mg una vez al día, dosis individualizada</p>	<p>AUC de R(-) metadona ↓ 16% C_{min} de R(-) metadona ↓ 22% C_{máx} de R(-) metadona ↓ 14% AUC de rilpivirina ↔* C_{min} de rilpivirina ↔* C_{máx} de rilpivirina ↔*</p>	<p>No requiere ajuste de dosis cuando comienza la coadministración de metadona con rilpivirina. Sin embargo, se recomienda el monitoreo clínico, ya que es posible que el tratamiento de mantenimiento con metadona deba</p>

Specialist: VSG

MAF: EM

HA approval date:

QC: AMP

AR_RILP_suspINJ_PI_EUPI Jun-23_V2.0+D_es

	* según controles históricos	ajustarse en algunos pacientes.
ANTIARRÍTMICOS		
Digoxina*	AUC de digoxina ↔ C _{min} digoxina NA C _{máx} de digoxina ↔	No se requiere ajuste de dosis.
ANTIDIABÉTICOS		
Metformina*	AUC de metformina ↔ C _{min} de metformina NA C _{máx} de metformina ↔	No se requiere ajuste de dosis.
PRODUCTOS HERBALES		
Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	No estudiada. Se esperan disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina. (inducción de enzimas CYP3A)	Rilpivirina no debe utilizarse en combinación con productos que contienen hierba de San Juan, ya que la coadministración puede producir una pérdida del efecto terapéutico de rilpivirina (ver “Contraindicaciones”).
ANALGÉSICOS		
Paracetamol*# dosis única de 500 mg	AUC de paracetamol ↔ C _{min} de paracetamol NA C _{máx} de paracetamol ↔ AUC de rilpivirina ↔ C _{min} de rilpivirina ↑ 26% C _{máx} de rilpivirina ↔	No se requiere ajuste de dosis.
ANTICONCEPTIVOS ORALES		
Etinilestradiol* 0,035 mg una vez al día Noretindrona* 1 mg una vez al día	AUC de etinilestradiol ↔ C _{min} de etinilestradiol ↔ C _{máx} de etinilestradiol ↑ 17% AUC de noretindrona ↔ C _{min} de noretindrona ↔ C _{máx} de noretindrona ↔ AUC de rilpivirina ↔* C _{min} de rilpivirina ↔* C _{máx} de rilpivirina ↔* * según controles históricos	No se requiere ajuste de dosis.
INHIBIDORES DE LA HMG CO-A REDUCTASA		
Atorvastatina*# 40 mg una vez al día	AUC de atorvastatina ↔ C _{min} de atorvastatina ↓ 15% C _{máx} de atorvastatina ↑ 35% AUC de rilpivirina ↔ C _{min} de rilpivirina ↔ C _{máx} de rilpivirina ↓ 9%	No se requiere ajuste de dosis.
INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA TIPO 5 (PDE-5)		
Sildenafil*# dosis única de 50 mg	AUC de sildenafil ↔ C _{min} de sildenafil NA C _{máx} de sildenafil ↔ AUC de rilpivirina ↔ C _{min} de rilpivirina ↔ C _{máx} de rilpivirina ↔	No se requiere ajuste de dosis.
Vardenafilo Tadalafilo	No estudiada.	No se requiere ajuste de dosis.

^Ω % de aumento/disminución según los estudios de interacción medicamentosa con rilpivirina oral.

* La interacción entre rilpivirina y el medicamento se evaluó en un estudio clínico. Todas las otras interacciones medicamentosas que se muestran son predictivas.

Specialist: VSG

MAF: EM

QC: AMP

HA approval date:

AR_RILP_suspINJ_PI_EUPI Jun-23_V2.0+D_es

Este estudio de interacción se ha realizado con una dosis más alta que la recomendada para rilpivirina evaluando el efecto máximo en el medicamento administrado simultáneamente. La recomendación posológica es aplicable a la dosis recomendada de rilpivirina de 25 mg una vez al día.

Medicamentos que prolongan el intervalo QT

Rilpivirina oral a la dosis recomendada de 25 mg una vez al día no se asocia con un efecto clínicamente importante en el QTc. Las concentraciones plasmáticas de REKAMBYS® después de las inyecciones a la dosis recomendada de 900 mg cada 2 meses son comparables a aquellas logradas con rilpivirina oral a una dosis de 25 mg una vez al día. En un estudio de individuos sanos, las dosis supratrapéuticas de rilpivirina oral (75 mg una vez al día y 300 mg una vez al día) demostraron prolongar el intervalo QTc del ECG (ver “Propiedades farmacodinámicas”). REKAMBYS® debe utilizarse con precaución cuando se administra simultáneamente con un medicamento con riesgo conocido de Torsade de Pointes (ver “Advertencias y precauciones de empleo”).

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

Se desconoce el efecto de REKAMBYS® sobre el embarazo en humanos.

Una cantidad moderada de datos en mujeres embarazadas tratadas con rilpivirina oral (entre 300-1000 resultados de embarazos) no indican toxicidad malformativa o fetal/neonatal.

Un estudio de 19 mujeres embarazadas tratadas con rilpivirina oral en combinación con un régimen de base durante el segundo y el tercer trimestre, y en el posparto, mostró exposiciones más bajas de rilpivirina oral durante el embarazo, por lo que la carga viral debe monitorearse estrechamente si se utiliza REKAMBYS® durante el embarazo.

Los estudios en animales no indican toxicidad para la reproducción (ver “Datos preclínicos sobre seguridad”).

REKAMBYS® no se recomienda durante el embarazo, a menos que el beneficio esperado justifique el riesgo potencial.

Se debe considerar un régimen oral alternativo de acuerdo con las guías de tratamiento actuales. Después de la discontinuación de REKAMBYS®, rilpivirina puede permanecer en la circulación sistémica durante hasta 4 años en algunos pacientes (ver “Advertencias y precauciones de empleo”).

Lactancia

Basándose en los datos en animales, es previsible que la rilpivirina se excrete en la leche materna, aunque esto no se confirmó en humanos. En algunos pacientes, rilpivirina puede estar presente en la leche humana por hasta 4 años después de la interrupción de REKAMBYS®.

Para evitar la transmisión del VIH al lactante se recomienda que las mujeres que viven con el VIH no amamenten.

Specialist: VSG

MAF: EM

HA approval date:

QC: AMP

AR_RILP_suspINJ_PI_EUPI Jun-23_V2.0+D_es

Fertilidad

No hay datos disponibles sobre el efecto de rilpivirina en la fertilidad. No se observaron efectos clínicamente importantes en la fertilidad en los estudios en animales (ver “Datos preclínicos sobre seguridad”).

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

Se debe informar a los pacientes que pueden producirse fatiga, mareos y somnolencia durante el tratamiento con REKAMBYS® (ver “Reacciones adversas”).

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas (RA) informadas con mayor frecuencia en los estudios de administración cada 1 mes fueron reacciones en el sitio de inyección (hasta 84%), cefalea (hasta 12%) y pirexia (10%).

Las RA informadas con mayor frecuencia con la administración cada 2 meses fueron reacciones en el sitio de la inyección (76%), cefalea (7%) y pirexia (7%).

Resumen tabulado de reacciones adversas

Las RA identificadas para rilpivirina y/o cabotegravir se enumeran por sistema y órgano (SOC, por sus siglas en inglés) y por frecuencia (ver la Tabla 11).

Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$).

Tabla 11: Resumen tabulado de reacciones adversas⁵

Clasificación por sistema y órgano del MedDRA (SOC)	Categoría de frecuencia	RA para el régimen de rilpivirina + cabotegravir
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	disminución del recuento de glóbulos blancos ⁴ , disminución de la hemoglobina ⁴ , disminución del recuento de plaquetas ⁴
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	síndrome de reactivación inmune ⁴
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	aumento del colesterol total (en ayuno) ⁴ , aumento del colesterol LDL (en ayuno) ⁴
	Frecuentes	disminución del apetito ⁴ , aumento de triglicéridos (en ayuno) ⁴
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Depresión, ansiedad, sueños anormales, insomnio, trastorno del sueño ⁴ , estado de ánimo deprimido ⁴
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	cefalea
	Frecuentes	mareos
	Poco frecuentes	somnolencia, reacciones vasovagales (en

Specialist: VSG

MAF: EM

HA approval date:

QC: AMP

AR_RILP_suspINJ_PI_EUPI Jun-23_V2.0+D_es

		respuesta a las inyecciones)
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	aumento de amilasa pancreática ⁴
	Frecuentes	náuseas, vómitos, dolor abdominal ¹ , flatulencias, diarrea, malestar abdominal ⁴ , boca seca ⁴ , aumento de lipasa ⁴
Trastornos hepato biliares	Poco frecuentes	hepatotoxicidad
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	erupción cutánea ²
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Frecuentes	mialgia
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	Muy frecuentes	reacciones en el sitio de inyección (dolor y malestar, nódulo, induración), pirexia ³
	Frecuentes	reacciones en el sitio de inyección (hinchazón, eritema, prurito, moretones, calor, hematoma), fatiga, astenia, malestar general
	Poco frecuentes	reacciones en el sitio de inyección (celulitis, absceso, anestesia, hemorragia, decoloración)
Investigaciones	Frecuentes	aumento de peso
	Poco frecuentes	aumento de transaminasas, aumento de bilirrubina en sangre

¹ Dolor abdominal incluye los siguientes términos preferentes agrupados del MedDRA: dolor abdominal, dolor abdominal superior.

² Erupción cutánea incluye los siguientes términos preferentes agrupados del MedDRA: erupción cutánea, erupción cutánea eritematosa, erupción cutánea generalizada, erupción cutánea macular, erupción cutánea maculopapular, erupción cutánea morbiliforme, erupción cutánea papular, erupción cutánea prurítica.

³ Pirexia incluye los siguientes términos preferentes agrupados del MedDRA: pirexia, sensación de calor, aumento de la temperatura corporal. La mayoría de los eventos de pirexia se informaron dentro de la semana posterior a las inyecciones.

⁴ Reacciones adversas adicionales a medicamentos observadas con rilpivirina oral en otros estudios.

⁵ La frecuencia de las RA identificadas se basa en todas las ocurrencias informadas de los eventos y no se limita a aquellos considerados al menos posiblemente relacionados por el investigador.

El perfil general de seguridad en las semanas 96 y 124 del estudio FLAIR fue consistente con el que se observó en la semana 48, y no hubo nuevos hallazgos relacionados con la seguridad. En la fase de extensión del estudio FLAIR, en el inicio del régimen de inyección de rilpivirina más cabotegravir sin la dosificación inicial oral (inyección directa) no se observó ningún problema de seguridad nuevo relacionado con la omisión de la fase de dosificación inicial oral.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones locales en el sitio de inyección (RSI)

Hasta el 1% de los individuos interrumpieron el tratamiento con inyecciones de cabotegravir y rilpivirina debido a las RSI.

Las reacciones en el sitio de inyección fueron generalmente leves (Grado 1, 70%-75% de los individuos) o moderadas (Grado 2, 27%-36% de los individuos). El 3-4% de los individuos experimentaron RSI graves (Grado 3). La mediana de la duración de los eventos de RSI fue de 3 días. El porcentaje de individuos que informaron RSI disminuyó con el tiempo.

Aumento de peso

Specialist: VSG

MAF: EM

QC: AMP

HA approval date:

AR_RILP_suspINJ_PI_EUPI Jun-23_V2.0+D_es

En el momento de medición de la Semana 48, los individuos en los estudios de Fase 3 FLAIR y ATLAS, que recibieron rilpivirina más cabotegravir, tuvieron una mediana de aumentos de peso de 1,5 kg; aquellos que continuaron en el grupo de tratamiento antirretroviral actual (TAR) tuvieron una mediana de aumentos de peso de 1 kg (análisis agrupado).

En los estudios individuales FLAIR y ATLAS, la mediana de los aumentos de peso en los grupos de rilpivirina más cabotegravir fueron de 1,3 kg y 1,8 kg respectivamente, comparado con 1,5 kg y 0,3 kg en los grupos de TAR.

En el momento de medición de 48 semanas, en ATLAS-2M, la mediana de aumentos de peso en los grupos de administración de rilpivirina + cabotegravir mensualmente y cada 2 meses fue de 1 kg.

Cambios en la química de laboratorio

Se observaron aumentos de transaminasas (ALT/AST) en individuos que recibieron rilpivirina más cabotegravir durante los estudios clínicos. Estos aumentos se atribuyeron principalmente a la hepatitis viral aguda. Unos pocos individuos tratados con rilpivirina oral más cabotegravir oral tuvieron aumentos de transaminasas atribuidos a sospecha de hepatotoxicidad relacionada con el medicamento; estos cambios fueron reversibles con la interrupción del tratamiento.

Se observaron aumentos pequeños y no progresivos en la bilirrubina total (sin ictericia clínica) con el tratamiento con rilpivirina más cabotegravir. Estos cambios no se consideran clínicamente relevantes, ya que probablemente reflejan la competencia entre cabotegravir y la bilirrubina no conjugada por una vía de depuración común (UGT1A1).

Se observaron aumentos de lipasa durante los ensayos clínicos con rilpivirina más cabotegravir. Los aumentos de lipasa de Grado 3 y 4 ocurrió con una mayor incidencia con rilpivirina más cabotegravir en comparación con TAR. Estos aumentos fueron generalmente asintomáticos y no condujeron a la interrupción de rilpivirina más cabotegravir.

En el estudio ATLAS-2M, se informó un caso de pancreatitis mortal con lipasa Grado 4 y factores confusos (incluyendo antecedentes de pancreatitis) en el que no se pudo descartar la causalidad del régimen de inyección.

Notificación de presuntas reacciones adversas

La notificación de presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento es importante. Permite el monitoreo continuo de la relación riesgo/beneficio del medicamento. Se solicita a los profesionales de la salud que informen cualquier presunta reacción adversa mediante el sistema nacional de notificación.

SOBREDOSIS

Actualmente, existe una experiencia limitada con la sobredosis de REKAMBYS®. En caso de sobredosis, el paciente debe recibir tratamiento de soporte y según sea clínicamente indicado, con monitoreo de los signos vitales y ECG (intervalo QT), como sea necesario. Ya que rilpivirina se une en gran medida a las proteínas plasmáticas, no es probable que la diálisis produzca una eliminación significativa del principio activo.

Specialist: VSG

MAF: EM

HA approval date:

QC: AMP

AR_RILP_suspINJ_PI_EUPI Jun-23_V2.0+D_es

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez – Tel: (011) 4962-6666 / 2247
Hospital A. Posadas – Tel: (011) 4654-6648 y 4658-7777

INCOMPATIBILIDADES

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos o diluyentes.

CONDICIÓN DE CONSERVACIÓN Y MANIPULACIÓN

Conservar en la heladera entre 2°C y 8°C. No congelar.

Antes de la administración, el vial debe llevarse a temperatura ambiente (no mayor a 25°C). El vial puede permanecer en la caja a temperatura ambiente durante un período máximo de 6 horas, no volver a almacenar en la heladera. Si sobrepasado el período de 6 horas no ha sido utilizado, el vial debe descartarse.

Una vez que la suspensión es introducida en la jeringa, la inyección debe administrarse lo antes posible, aunque puede permanecer en la jeringa durante un período máximo de 2 horas. Superadas las 2 horas, se debe desechar el medicamento, la jeringa y la aguja.

PRESENTACIÓN

REKAMBYS® se presenta en envases conteniendo 1 vial de 3 ml, 1 adaptador de vial, 1 jeringa y 1 aguja para inyección.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado y acondicionamiento primario por: Cilag AG, Hochstrasse 201, Schaffhausen, Suiza.

Acondicionamiento secundario por: Stiftung Altra Schaffhausen, Mühlenstrasse 56, Schaffhausen, Suiza.

Importado por: Janssen Cilag Farmacéutica S.A.
Mendoza 1259, CABA, Argentina
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 59.663
Directora Técnica: Farm. Georgina Rodriguez

Centro de Atención al Cliente

Por correo electrónico: infojanssen@janar.jnj.com

Por teléfono: 0800 122 0238

www.janssen.com

Specialist: VSG

MAF: EM

QC: AMP

HA approval date:

AR_RILP_suspINJ_PI_EUPI Jun-23_V2.0+D_es

Producto: REKAMBYS®
Nro de registro: 59663



® Marca Registrada



Fecha de última revisión:

Specialist: VSG

MAF: EM

HA approval date:

QC: AMP

AR_RILP_suspINJ_PI_EUPI Jun-23_V2.0+D_es



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2024-30507974- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 30 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.19 20:58:20 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.19 20:58:21 -03:00