Folleto de Información para el Profesional
Vocabria comprimidos recubiertos 30 mg
CABOTEGRAVIR

1. NOMBRE DEL FÁRMACO

Vocabria comprimidos recubiertos 30 mg.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene cabotegravir sódico equivalente a 30 mg de cabotegravir

Excipientes con efectos conocidos
Cada comprimido recubierto contiene 155 mg de lactosa (como monohidrato).

Para conocer la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos.
Comprimidos de color blanco, ovalados, recubiertos (aproximadamente 8,0 mm por 14,3 mm), grabado 'SV CTV' en una cara.

4. CARACTERISTICAS CLÍNICAS

4.1 Indicaciones Terapéuticas

Vocabria comprimidos está indicado, en combinación con rilpivirina comprimidos, para el tratamiento a corto plazo de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) en adultos que están virológicamente suprimidos (ARN del VIH-1 < copias/ml) en un tratamiento antirretroviral estable, sin evidencia actual o previa de resistencia a, y sin fracaso virológico previo con, inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN) e inhibidores de la integrasa (INI) (ver secciones 4.2, 4.4 y 5.1) para:

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

4.2 Posología y método de administración

Vocabria debe ser prescrito por médicos con experiencia en el manejo de la infección por VIH.

Vocabria en comprimidos está indicado para el tratamiento de corto plazo del VIH en combinación con rilpivirina en comprimidos, por lo tanto, para las dosis recomendadas, se debe consultar la información de prescripción para los comprimidos de rilpivirina.

Folleto de Información para el Profesional
Vocabria comprimidos recubiertos 30 mg
CABOTEGRAVIR

Previo al inicio de Vocabria, los profesionales de la salud deben seleccionar cuidadosamente a los pacientes que estén de acuerdo con la inyección mensual o bimestral requerida, esquema de inyección y aconsejar a los pacientes acerca de la importancia de adherirse al esquema de dosis para ayudar a mantener la supresión viral y reducir el riesgo de rebote viral y potencial desarrollo de resistencia con dosis omitidas (ver sección 4.4).

Posología

Adultos

Inicio Oral
Antes del inicio de cabotegravir inyectable, se deben tomar los comprimidos de Vocabria junto con los de rilpivirina por aproximadamente un mes (al menos 28 días) para evaluar la tolerabilidad a cabotegravir y rilpivirina (ver sección 4.4). Se debe tomar un comprimido diario de Vocabria 30 mg con uno de rilpivirina 25 mg.

Tabla 1 Esquema de Dosis recomendado en Pacientes Adultos

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

Dosis Oral para inyecciones omitidas de Vocabria.
Si un paciente planea omitir una visita para la inyección programada por más de 7 días, puede utilizar la terapia oral (un comprimido de Vocabria 30 mg y uno de rilpirivina 25 mg una vez al día) para reemplazar hasta 2 visitas para inyección mensuales consecutivas o una de inyección cada 2 meses. Para duración de terapia oral superior a dos meses, se recomienda un régimen oral alternativo.

La primera dosis de terapia oral debe tomarse un mes (+/- 7 días) luego de la última dosis de inyecciones de cabotegravir y rilpivirina para pacientes en régimen de inyección mensual. Para pacientes con régimen de inyecciones cada 2 meses, la primera dosis de terapia oral debe tomarse 2 meses (+/- 7 días) luego de la última dosis de inyecciones de cabotegravir y rilpivirina. Las dosis inyectables deben reanudarse el día que se completan las dosis orales.

Dosis omitidas
Si el paciente omite una dosis de Vocabria en comprimidos, debe tomar la dosis tan pronto como sea posible, considerando que la próxima dosis no sea dentro de las próximas 12 horas. Si la próxima dosis corresponde dentro de las próximas 12 horas, el paciente no debe tomar la dosis omitida y simplemente reanudar con la próxima dosis del esquema habitual.

Si un paciente vomita dentro de las 4 horas siguientes a tomar los comprimidos, debe tomar otro comprimido de Vocabria junto con una comida. Si el paciente vomita habiendo pasado más de 4 horas de haber tomado el comprimido de Vocabria, no necesita tomar otra dosis hasta la próxima dosis habitual.

Edad Avanzada

No se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada. Existe información limitada sobre el uso de cabotegravir en pacientes a partir de 65 años (ver sección 5.2).

Insuficiencia Renal
No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a severa (CrCL <30 mL/min y que no estén en diálisis [ver sección 5.2]). Cabotegravir no ha sido estudiado en pacientes con enfermedad renal terminal o en terapia de reemplazo renal. Dado que cabotegravir presenta una unión a proteínas plasmáticas superior al 99%, no se espera que la diálisis altere las exposiciones de cabotegravir. Si se administra en un paciente en terapia de reemplazo renal, cabotegravir debe ser usado con precaución.

Insuficiencia Hepática
No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (puntuación Child-Pugh A o B). Cabotegravir no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa (puntuación Child-Pugh C [ver sección 5.2]). Si se administra en un paciente con insuficiencia hepática severa, cabotegravir debe ser usado con precaución.

Población Pediátrica
La seguridad y eficacia de Vocabria en niños y adolescentes menores 18 años de edad no ha sido establecida. No hay información disponible.

Método de administración

Uso Oral.
Los comprimidos de Vocabria pueden tomarse con o sin alimentos. Al administrarse junto con los comprimidos de rilpivirina, los comprimidos de Vocabria deben tomarse con alimentos.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o cualquiera de los excipientes indicados en la sección 6.1.
Uso concomitante con rifampicina, rifapentina, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína o fenobarbital (ver sección 4.5).

4.4 Advertencias especiales y precauciones para su uso

Reacciones de hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad se han reportado en asociación con otros inhibidores de la integrasa. Estas reacciones se describieron como rash, hallazgos constitucionales y a veces disfunción de órganos, incluyendo daño hepático. Aunque dichas reacciones hasta la fecha no han sido observadas asociadas con Vocabria, los médicos deben estar alertas y descontinuar Vocabria y otros fármacos sospechosos en forma inmediata, de aparecer signos o síntomas de desarrollo de hipersensibilidad (incluyendo y no limitado a rash severo o rash acompañado de fiebre, malestar general, fatiga, dolor muscular o articular, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, hepatitis, eosinofilia o angioedema). El estado clínico, incluyendo aminotransferasas hepáticas debe ser monitoreado e iniciar la terapia apropiada. Se recomienda iniciar con terapia oral para ayudar a identificar pacientes que puedan estar en riesgo de reacciones de hipersensibilidad (ver sección 4.2).

Hepatotoxicidad

Se ha reportado hepatotoxicidad en un acotado número de pacientes recibiendo Vocabria, con o sin enfermedad hepática pre-existente (ver sección 4.8)
Se recomienda el monitoreo de análisis bioquímico hepático y el tratamiento con Vocabria debe suspenderse ante la sospecha de hepatotoxicidad.

Co-infección por VHB/VHC

Los pacientes co-infectados por hepatitis B fueron excluidos de los estudios con Vocabria. No se recomienda iniciar Vocabria en pacientes con co-infección por hepatitis B. Los médicos deben consultar las pautas de tratamiento actuales para el tratamiento de la infección por VIH en pacientes coinfectados con el virus de la hepatitis B.
Se dispone de datos limitados en pacientes con coinfección por hepatitis C. Se recomienda el seguimiento de la función hepática en pacientes con co-infección por hepatitis C.

Interacciones con medicamentos

Se debe ser cauto al prescribir comprimidos de Vocabria con otros medicamentos que puedan reducir su exposición (ver sección 4.5).

Se recomienda tomar antiácidos que contienen cationes polivalentes al menos 2 horas antes y 4 horas después de la administración Vocabria (ver sección 4.5).

Transmisión del HIV

Aunque se ha demostrado que la supresión viral efectiva con tratamiento antirretroviral reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, un riesgo residual no puede ser excluido. Se deben tomar las precauciones para prevenir la transmisión de acuerdo con las directrices nacionales.

Síndrome de Reconstitución Inmune

En pacientes infectados por VIH con deficiencia inmunitaria severa en el momento de comenzar la terapia antirretroviral combinada (TARC), puede surgir una reacción inflamatoria a patógenos oportunistas asintomáticos o residuales y causar condiciones clínicas graves, o agravamiento de los síntomas. En general, dichas reacciones se han observado dentro de las primeras semanas o meses luego del inicio de la TARC. Ejemplos relevantes son retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o focalizadas, y neumonía *Pneumocystis jirovecii*. Cualquier síntoma inflamatorio debe ser evaluado y tratado de ser necesario. Transtornos autoinmunes (tales como enfermedad de Graves y hepatitis autoinmune) también han sido reportados en el entorno de la reconstitución inmune, sin embargo, el tiempo de inicio informado es variable y estos eventos pueden ocurrir muchos meses después de iniciado el tratamiento.

Infecciones Oportunistas

Los pacientes deben ser advertidos que Vocabria o cualquier otra terapia antirretroviral no cura la infección por VIH y que aún pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones propias de la infección por

VIH. Por lo tanto, los pacientes deben mantenerse bajo observación clínica con médicos expertos en el tratamiento de estas enfermedades asociadas al VIH.

Los pacientes con problemas hereditarios poco comunes de intolerancia a la galactosa, deficiencia total de lactasa o mala absorción de glucogalactosa no deben utilizar este medicamento.

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los comprimidos de Vocabria, en combinación con comprimidos de rilpivirina, están indicados para el tratamiento de VIH-1, por lo tanto, para interacciones asociadas se debe consultar la información para prescibir de los comprimidos de rilpivirina.

Efectos de otros agentes en la farmacocinética de cabotegravir

Cabotegravir se metaboliza principalmente por la uridina difosfato glucuronosil tranferasa (UGT) 1A1 y en menor medida por UGT1A9. Se espera que los medicamentos que son inductores potentes de UGT1A1 o UGT1A9 disminuyan las concentraciones plasmáticas de cabotegravir que conducen a la falta de eficacia (ver sección 4.3 y la tabla 5 a continuación). En los metabolizadores deficientes de UGT1A1, que representan una inhibición clínica máxima de UGT1A1, el AUC promedio, C_{max} y C_{tau} de cabotegravir oral aumentaron hasta en 1,5 veces. El impacto de un inhibidor de UGT1A1 puede ser ligeramente más pronunciado, sin embargo, teniendo en cuenta los márgenes de seguridad de cabotegravir, no se espera que este aumento sea clínicamente relevante. Por lo tanto, no se recomiendan ajustes de dosis para Vocabria ante la presencia de inhibidores de UGT1A1 (ej. atazanavir, erlotinib, sorafenib).

Cabotegravir es un sustrato de glicoproteína- P (P-gp) y proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), sin embargo, debido a su alta permeabilidad, no se espera ninguna alteración en la absorción cuando se co-administra con inhibidores de P-gp o BCRP.

Efecto de cabotegravir en la farmacocinética de otros fármacos
In vivo, cabotegravir no tuvo un efecto sobre midazolam, un biomarcador de citocromo P450 (CYP) 3A4. *In vitro*, cabotegravir no indujo CYP1A2, CYP2B6, o CYP3A4.

In vitro, cabotegravir inhibió los transportadores de aniones orgánicos (OAT) 1 (IC_{50}=0,81 µM) y OAT3 (IC_{50}=0,41 µM). Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se dosifica en combinación con fármacos de índice terapéutico estrecho, sustratos de OAT1/3 (ej. metotrexato).

Basado en el perfil de interacción farmacológica *in vitro* y clínico, no se espera que cabotegravir altere las concentraciones de otros medicamentos antirretrovirales incluyendo inhibidores de la proteasa, inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa, inhibidores no nucleosídicoos de la transcriptasa reversa, inhibidores de integrasa, inhibidores de entrada e ibalizumab.

Los datos de interacción farmacológica proporcionados en la Tabla 2 se obtuvieron a partir de estudios con cabotegravir oral (el aumento está indicado como "↑", la disminución como "↓", sin cambio como "↔", área bajo

la curva de concentración vs tiempo como "AUC", concentración máxima observada como "C_{max}", concentración al finalizar los intervalos de dosis como "Cτ").

Tabla 2: Interacciones Farmacológicas

Medicamentos por áreas terapéuticas	**Interacción cambio medio geometrico (%)**	**Recomendaciones relacionadas con la co-administración**
Medicamentos Antivirales VIH-1		
Inhibidor no nucléosido de Transcriptasa reversa: Etravirina	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 1% C_{max}↑ 4% Cτ↔ 0%	Etravirina no varió en forma significativa la concentración plasmátia de cabotegravir. No se requiere ajuste de dosis de Vocabria en comprimidos.
Inhibidor no nucléosido de Transcriptasa Reversa: Rilpivirina	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 12% C_{max}↑ 5% Cτ↑ 14% Rilpivirina ↔ AUC ↓ 1% C_{max}↓ 4% Cτ↓ 8%	Rilpivirina no varió en forma significativa la concentración plasmática de cabotegravir. No se requiere ajuste de dosis de Vocabria en comprimidos al co-administrarse con rilpivirina.
Anticonvulsivantess		
Carbamazepina Oxcarbazepina Fenitoína Fenobarbital	Cabotegravir ↓	Los inductors metabólicos pueden disminuir significativamente las concentraciones plasmáticas de cabotegravir, su uso concomitante está contraindicado. (ver sección 4.3).
Antácidos		
Antiácidos (ej. magnesio, aluminio o calcio)	Cabotegravir ↓	La co-administración de suplementos antiácidos tiene el potencial de disminuir la absorción de cabotegravir oral y aún no ha sido estudiado. Los productos antiácidos que contienen cationes polivalentes están recomendados para su administración al menos 2 horas antes o 4 horas después de la administración de Vocabria oral (ver sección 4.4).
Antimicobacterianos		
Rifampicina	Cabotegravir ↓ AUC ↓ 59% C_{max} ↓ 6%	Rifampicina disminuyó significativamente la concentración plasmática de cabotegravir, lo que probablemente que resulte en una pérdida de efecto terapéutico. Las recomendaciones de dosis para la co-administración de Vocabria con rifampicina no han sido establecidas y la

		co-administración de Vocabria con rifampicina está contraindicada (ver sección 4.3).
Rifapentina	Cabotegravir ↓	La Rifapentina puede disminuir significativamente las concentraciones plasmáticas de cabotegravir, su uso concomitante está contraindicado (ver sección 4.3).
Rifabutina	Cabotegravir ↓ AUC ↓ 21% C_{max}↓ 17% C_T↓8%	La Rifabutina no cambió significativamente la concentración plasmática de cabotegravir. No se requiere ajuste de dosis con Vocabria en comprimidos. Previo a la iniciación de la terapia con cabotegravir oral, se debe consultar la información de prescripción de Vocabria inyectable con relación a su uso concomitante con rifabutina.
Anticonceptivos Orales		
Etinil estradiol (EE) y Levonorgestrel (LNG)	EE ↔ AUC ↑ 2% C_{max}↓ 8% C_T↔ 0% LNG ↔ AUC ↑ 12% C_{max}↑ 5% C_T↑ 7%	Cabotegravir no varió significativamente las concentraciones plasmáticas de etinil estradiol y levonogestrel de manera clínicamente relevante. No se requiere ajuste de dosis de anticonceptivos orales al co-administrarse con Vocabria en comprimidos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos sobre el uso de cabotegravir en mujeres embarazadas son limitados. Se desconoce el efecto de Vocabria en el embarazo humano.

Cabotegravir no fue teratogénico cuando se estudió en ratas y conejas preñadas, pero las exposiciones superiores a la dosis terapéutica mostraron toxicidad reproductiva en animales (ver sección 5.3). Se desconoce la relevancia para el embarazo humano.

Vocabria en comprimidos no está recomendado durante el embarazo a menos que el beneficio esperado justifique el riesgo para el feto.

Lactancia

Basados en datos en animales, se espera que cabotegravir sea excretado a la leche materna humana, a pesar de que esto no se ha confirmado en humanos.

Se recomienda que las mujeres infectadas por VIH se abstengan de la lactancia bajo todas circunstancias con el fin de evitar la transmisión del VIH.

Fertilidad

No existen datos de los efectos de cabotegravir en la fertilidad humana femenina o masculina. Los estudios en animales no indican un efecto de cabotegravir en la fertilidad masculina o femenina (ver sección 5.3).

4.7 Efectos en la capacidad de conducir y uso de maquinarias

Los pacientes deben ser informados que se ha reportado mareos, fatiga y somnolencia durante el tratamiento con Vocabria. El estado clínico de los pacientes y el perfil de reacciones adversas de Vocabria se deben tener presente al considerar la capacidad del paciente para conducir u operar maquinarias.

4.8 Efectos no deseados

Resumen perfil de seguridad

Las reacciones adversas (RAs) reportadas con mayor frecuencia a partir de estudios de dosis mensual fueron dolor de cabeza (hasta 12%) y pirexia[4] (10%).
Las RAs reportadas con mayor frecuencia, consideradas por el investigador como una relación causal, con dosis cada dos meses, a partir de ATLAS-2M fueron dolor de cabeza (7%) y pirexia[4] (7%).

Tabla de reacciones adversas

Las RAs identificadas para cabotegravir y rilpivirina están descritas en la Tabla 3 por sistema clase de órganos y frecuencia. Las frecuencias están definidas como muy común (≥1/10), común (≥1/100 a <1/10), poco común (≥1/1.000 a <1/100), infrecuente (≥1/10.000 a <1/1.000), muy infrecuente (<1/10.000).

Tabla 3: Tabla resumen de reacciones adversas[1]

Sistema Clase de Organos MedDRA (SOC)	**Frecuencia Categoría**	**RAs para régimen de Vocabria + rilpivirina**
Trastorno Psiquiátrico	Común	Depresión Ansiedad Sueños anormales Insomnio
Trastorno Sistema Nervioso	Muy común	Dolor de cabeza
	Común	Mareos
	Poco común	Somnolencia

Trastorno Gastrointestinal	Común	Náusea Vómitos Dolor abdominal[1] Flatulencia Diarrea
Trastornos Hepatobiliares	Poco común	Hepatotoxicidad
Trastornos Cutáneos y subcutános	Común	Rash[2]
Trastornos musculoesqueléticos y tejido conectivo	Común	Mialgia
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Muy común	Pirexia[3]
	Común	Fatiga Astenia Malestar
Investigaciones	Común	Aumento de Peso
	Poco común	Aumento transaminasa Aumento bilirrubina en sangre

[1]El dolor abdominal incluye los siguientes términos preferentes agrupados MedDRA: dolor abdominal superior.
[2]Rash incluye los siguientes términos preferentes agrupados MedDRA: rash, rash eritematoso, rash generalizado, rash macular, rash máculo-papular, rash mobiliforme, rash papular, rash prurítico.
[3]Pirexia incluye los siguientes términos preferentes agrupados MedDRA: sentir calor, aumento temperatura corporal.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Aumento de peso
A de la Semana 48, los sujetos en los estudios FLAIR y ATLAS, que recibieron Vocabria más rilpivirina aumentaron en promedio 1,5 kg de peso; los sujetos que continuaron con su terapia antirretroviral actual (CAR) aumentaron un promedio de 1,0 kg (análisis combinado). En los estudios individuales FLAIR y ATLAS, el aumento promedio de peso en los grupos de Vocabria más rilpivirina fueron de 1,3 kg y 1,8 kg respectivamente, en comparación con 1,5 kg y 0,3 kg en los grupos CAR.

A la semana 48, en ATLAS-2M el aumento promedio de peso en ambos grupos mensual y cada 2 meses de Vocabria más rilpivirina fue de 1,0 kg.

Cambios en los análisis bioquímicos
Se observaron pequeños aumentos no progresivos de la bilirrubina total (sin ictericia clínica) con el tratamiento de Vocabria más rilpivirina. Estos cambios no se consideran clínicamente relevantes, ya que probablemente

reflejen la competencia entre el cabotegravir y la bilirrubina no conjugada por una vía de eliminación común (UGT1A1).

Se observaron elevaciones de transaminasas (ALT/AST) en sujetos que recibieron Vocabria más rilpivirina durante los estudios clínicos. Estas elevaciones se atribuyeron principalmente a la hepatitis viral aguda. Algunos sujetos en terapia oral tuvieron elevaciones de transaminasas atribuidas a la sospecha de hepatotoxicidad relacionada con medicamentos; estos cambios fueron reversibles tras la interrupción del tratamiento (ver sección 4.4).

Reporte de sospecha de reacciones adversas

El reporte de sospecha de reacciones adversas luego de la autorización del fármaco es importante. Permite el monitoreo continuo del balance beneficio/riesgo del fármaco. Se solicita que los profesionales de la salud reporten cualquier sospecha de reacciones de eventos adversos al teléfono (56-2) 23829000 opción 4 o al correo electrónico farmacovigilancia.chile@gsk.com

4.9 Sobredosis

No hay un tratamiento específico para la sobredosis de Vocabria. Si ocurre una sobredosis, el paciente debe ser tratado con medidas de apoyo con la supervisión adecuada según sea necesario.

Se sabe que el cabotegravir se une en gran medida a proteínas en plasma; por lo tanto, es poco probable que la diálisis sea útil en la extracción del medicamento del cuerpo.

5. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antiviral para uso sistémico, inhibidor de integrasa, código ATC: J05AJ04

Mecanismo de acción

Cabotegravir inhibe la integrasa del VIH ligándose al sitio activo de la integrasa y bloqueando la etapa de transferencia de cadenas del ácido desoxiribonucléico (ADN) retroviral, esencial para el ciclo de replicación del VIH.

Efectos Farmacodinámicos

Actividad antiviral en cultivo celular
Cabotegravir mostró actividad antiviral contra cepas de laboratorio de VIH-1 de tipo salvaje con una concentración media de cabotegravir necesaria para reducir la replicación viral en un 50% (EC_{50}) valores de 0,22 nM en células mononucleares de sangre periférica (PBMCs), 0,74 nM en células 293T y 0,57 nM en células MT-4. Cabotegravir demostró actividad antiviral en cultivo celular contra un panel de 24 aislados clínicos de VIH-1 (tres en cada grupo de M clados A, B, C, D, E, F, y G, y 3 en el grupo O) con valores EC_{50} oscilando desde 0,02 nM a 1,06 nM para VIH-1. Los valores de Cabotegravir EC_{50} frente a tres aislados clínicos VIH-2 variaron entre 0,10 nM a 0,14 nM. No se dispone de datos clínicos en pacientes con VIH-2.

Actividad antiviral en combinación con otros fármacos antivirales
Ningún medicamento con actividad inherente contra el VIH fue antagónico a la actividad antirretroviral de cabotegravir (se realizaron evaluaciones *in vitro* en combinación con rilpivirina, lamivudina, tenofovir y emtricitabina).

Resistencia in vitro
Aislamiento del VIH-1 de tipo salvaje y actividad contra cepas resistentes: Durante el paso de 112 días de la cepa IIIB no se observaron virus con un aumento >10 veces en la EC_{50} de cabotegravir. Las siguientes mutaciones de integrasa (INI) surgieron luego del paso de VIH-1 de tipo salvaje (con polimorfismo T124A) en la presencia de cabotegravir: Q146L (rango de variación [FC] 1,3-4,6), S153Y (rango FC 3,6-8,4), y I162M (FC = 2,8). Como se mencionó anteriormente, la detección de T124A es la selección de una variante minoritaria pre-existente que no tiene susceptibilidad diferencial a cabotegravir. No se seleccionaron sustituciones de aminoácidos en la región integrasa al pasar el VIH-1 de tipo salvaje NL-432 en presencia de 6,4 nM de cabotegravir hasta el Día 56.

Entre los múltiples mutantes, el FC más alto se observó con los mutantes que presentaban la Q148K o Q148R. E138K/Q148H dio lugar a una disminución de 0,92-veces en la susceptibilidad a cabotegravir pero E138K/Q148R dio lugar a una disminución de 12-veces en la susceptibilidad y E138K/Q148K dio lugar a una disminución de 81-veces en la susceptibilidad a cabotegravir. G140C/Q148R y G140S/Q148R dieron como resultado una disminución 22- y 12-veces en la susceptibilidad a cabotegravir, respectivamente. Aunque N155H no alteró la susceptibilidad a cabotegravir, N155H/Q148R resultó en una disminución 61-veces en la susceptibilidad a cabotegravir. Otros mutantes múltiples, que resultaron en un FC entre 5 y10, son: T66K/L74M (FC=6,3), G140S/Q148K (FC=5,6), G140S/Q148H (FC=6,1) y E92Q/N155H (FC=5,3).

Resistencia in vivo
El número de sujetos que alcanzó el criterio de Fallo Virológico Confirmado (CVF) a través de los ensayos combinados FLAIR y ATLAS fue bajo. En el análisis combinado, hubo 7 CVFs en cabotegravir más rilpivirina (7/591; 1,2%) y 7 CVFs con el régimen antirretroviral actual (7/591; 1,2%). Los tres CVFs en cabotegravir más rilpivirina en FLAIR con datos de resistencia tenían Subtipo A1. Además, 2 de los 3 CVFs tenían resistencia a inhibidores de integrasa emergente al tratamiento asociado a la sustitución Q148R mientras que uno de los tres tenía G140R con susceptibilidad fenotípica a cabotegravir reducida. Los 3 CVFs portaban una mutación de resistencia asociada a rilpivirina:K101E, E138E/A/K/T o E138K, y dos de los tres mostraban susceptibilidad fenotípica a rilpivirina reducida. Los 3 CVFs en ATLAS tenían subtipo A, A1 y AG. Uno de los tres CVF portaba la sustitución asociada a la resistencia INI N155H al momento del fallo con susceptibilidad fenotípica a cabotegravir reducida. Los tres CVFs portaban una mutación de resistencia asociada a rilpivirina al momento del fallo: E138A, E138E/K o E138K, y mostraron susceptibilidad fenotípica a rilpivirina reducida. En dos de estos tres CVFs, las sustituciones asociadas a la resistencia a la rilpivirina observadas al fallo virológico también se observaron en ADN VIH-1 PBMC basal. El séptimo CVF (FLAIR) nunca recibió una inyección.

Las sustituciones asociadas a la resistencia a cabotegravir inyectable de acción prolongada observadas en los ensayos combinados ATLAS y FLAIR fueron G140R (n=1), Q148R (n=2), y N155H (n=1).

En el estudio ATLAS-2M 10 sujetos alcanzaron los criterios CVF hasta la Semana 48: 8 sujetos (1,5%) en el grupo c/8 semanas y 2 sujetos (0,4%) en el grupo c/4 semanas Ocho sujetos alcanzaron los criterios CVF en o antes de la Semana 24.

Al inicio del estudio, en el grupo c/8 semanas, 5 sujetos tuvieron mutaciones asociadas a resistencia a rilpivirina de Y181Y/C + H221H/Y, Y188Y/F/H/L, Y188L, E138A o E138E/A y 1 sujeto presentaba mutaciones de resistencia a cabotegravir, G140G/R (además de la mutación asociada a resistencia a rilpivirina mencionada anteriormente Y181Y/C + H221H/Y). Al momento de sospecha de fallo virológico (SVF) en el grupo c/8 semanas, 6 sujetos tenían mutaciones asociadas a resistencia a rilpivirina con 2 sujetos que tuvieron una adición de K101E y 1 sujeto con adición de E138E/K desde la basal hasta el punto temporal del SVF. El FC de Rilpivirina estuvo por sobre el corte clínico para 7 sujetos y varió entre 2,4 a 15. Cinco de los 6 sujetos con sustitución asociada a la resistencia a la rilpivirina, también tenían sustituciones asociadas a la resistencia INI, N155H (2); Q148R; Q148Q/R+N155N/H (2). La sustitución de INI, L74I, se observó en 4/7 sujetos. El ensayo de genotipo y fenotipo de integrasa falló para un sujeto y el fenotipo para cabotegravir no estaba disponible para otro. Los FCs para los sujetos c/8 semanas variaron de 0,6 a 9,1 para cabotegravir, 0,8 a 2,2 para dolutegravir y 0,8 a 1,7 para bictegravir.

En el grupo c/4 semanas, ningún sujeto mostró sustituciones relacionada con resistencia a rilpivirina o INI basal. Un sujeto tenía la sustitución INNTR, G190Q, en combinación con el polimorfismo INNTR, V189I. En el punto temporal de SVF, un sujeto tenía mutaciones asociadas a la resistencia a la rilpivirina durante el tratamiento, K101E + M230L y el otro retuvo las sustituciones de INNTR G190Q + V189I NNRTI con la adición de V179V/I. Ambos sujetos mostraron una menor susceptibilidad fenotípica a la rilpivirina. Ambos sujetos también tenían mutaciones asociadas a la resistencia INSTI, ya sea Q148R + E138E/K o N155N/H en SVF y 1 sujeto tenía menor susceptibilidad a cabotegravir. Ninguno de los sujetos tuvo la sustitución INI, L74I. Los FCs para los sujetos c/4 semanas fueron 1,8 y 4,6 para cabotegravir, 1,0 y 1,4 para dolutegravir y 1,1 y 1,5 para bictegravir.

Eficacia y Seguridad Clínica

La eficacia de Vocabria más rilpivirina ha sido evaluada en dos estudios Fase III, randomizados, multicéntricos, con control activo, de grupos paralelos, abiertos, de no inferioridad, FLAIR (estudio 201584) y ATLAS (estudio 201585). El análisis primario se llevó a cabo después de que todos los sujetos finalizaron la visita de la Semana 48 o que interrumpieron el estudio de manera prematura.

Pacientes con supresión virológica (en régimen previo basado en dolutegravir durante 20 semanas)
En FLAIR, 629 sujetos infectados por VIH-1 sin tratamiento antirretroviral (ART) previo recibieron un régimen que contenía dolutegravir, un inhibidor de transferencia de la cadena de integrasa (INSTI) durante 20 semanas (ya sea dolutegravir/abacavir/lamivudina o dolutegravir más 2 inhibidores de nucleósidos de transcriptasa reversa si los sujetos eran positivos para HLA-B*5701). Los sujetos con supresión virológica (ARN del VIH-1 <50 copias/mL, n=566) fueron randomizados (1:1) para recibir el régimen Vocabria más rilpivirina o permanecer en el régimen antirretroviral actual (CAR). Los sujetos randomizados para recibir el régimen Vocabria más rilpivirina, iniciaron el tratamiento con una dosis oral con un comprimido de Vocabria 30 mg más un comprimido de rilpivirina de 25 mg, diario, durante al menos 4 semanas, seguido del tratamiento con Vocabria inyectable (mes 1: 600 mg inyectable, mes 2 en adelante: 400 mg inyectable) más rilpivirina inyectable (mes 1: 900 mg inyectable, mes 2 en adelante: 600 mg inyectable) cada mes durante 44 semanas adicionales. Este estudio se extendió durante 96 semanas.

Pacientes con supresión virológica (estable con terapia ARV previa durante al menos 6 meses)
En ATLAS, 616 sujetos infectados por VIH-1 con ART previo, con supresión virológica (durante al menos 6 meses) (ARN del VIH-1 <50 copias por mL) fueron randomizados (1:1) y recibieron un régimen de Vocabria más rilpivirina o permanecieron en el régimen CAR. Los sujetos randomizados para recibir el régimen Vocabria más rilpivirina, iniciaron el tratamiento con una dosis oral con un comprimido de Vocabria 30 mg más un comprimido

de rilpivirina 25 mg, diario durante al menos 4 semanas, seguido del tratamiento con Vocabria inyectable (mes 1: 600 mg inyectable, mes 2 en adelante: 400 mg inyectable) más rilpivirina inyectable (mes 1: 900 mg inyectable, mes 2 en adelante: 600 mg inyectable) cada mes durante 44 semanas adicionales. EN ATLAS, 50%, 17%, y 33% de los sujetos recibieron un INNTR, IP, o INI (respectivamente) como su medicamento de tercera clase de tratamiento previo a la randomización y esto fue similar entre los grupos de tratamiento.

Datos combinados
En el basal, en el análisis combinado, para el grupo de Vocabria más rilpivirina, la mediana de edad de los sujetos fue de 38 años, 27% mujeres, 27% no eran de raza blanca, 1% ≥ 65 años de edad y 7% tenía un recuento de células CD4+ menor a 350 células por mm^3; estas características fueron similares entre los grupos de tratamiento.

El criterio de valoración primario de ambos estudios fue la proporción de sujetos con ARN del VIH-1 en plasma ≥50 copias/mL en la semana 48 (algoritmo snapshot para la población ITT-E).

En un análisis combinado de los dos estudios pivotales, Vocabria más rilpivirina demostró ser no inferior a CAR en la proporción de sujetos con ARN del VIH-1 en plasma ≥50 c/mL (1,9% y 1,7% respectivamente) en la Semana 48. La diferencia ajustada de tratamiento entre Vocabria más rilpivirina y CAR (0,2; 95% IC: -1,4, 1,7) para el análisis combinado cumplió el criterio de no inferioridad (límite superior del IC de 95% bajo el 4%).

El criterio de valoración primario y otros resultados de la semana 48, incluidos los factores basales claves, para FLAIR y ATLAS se muestran en las Tablas 4 y 5.

Tabla 4 Resultados Virológicos de tratamiento randomizado de FLAIR y ATLAS a las 48 Semanas (análisis snapshot)

	FLAIR		**ATLAS**		**Datos Combinados**	
	Vocabria + RPV N=283	**CAR N=283**	**Vocabria + RPV N=308**	**CAR N=308**	**Vocabria +RPV N=591**	**CAR N=591**
ARN del VIH-1≥50 copias/mL† (%)	6 (2,1)	7 (2,5)	5 (1,6)	3 (1,0)	11 (1,9)	10 (1,7)
Diferencia Tratamiento % (95% IC)*	-0,4 (-2,8; 2,1)		0,7 (-1,2; 2,5)		0,2 (-1,4; 1,7)	
ARN del VIH-1 <50 copias/mL (%)	265 (93,6)	264 (93,3)	285 (92,5)	294 (95,5)	550 (93,1)	558 (94,4)
Diferencia Tratamiento % (95% IC)*	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						
Interrupción del Estudio/fármaco debido a eventos adversos o muerte (%)	8 (2,8)	2 (0,7)	11 (3,6)	5 (1,6)	19 (3,2)	7 (1,2)
Interrupción del Estudio/fármaco debido a 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 en estudio (%)	0	0	0	0	0	0

* Ajustado por factores basales de estratificación.
† Incluye sujetos que descontinuaron por falta de eficacia, descontinuaron mientras no estaban suprimidos
N = Número de sujetos en cada grupo de tratamiento, IC = Intervalo de Confianza, CAR = régimen antiviral actual.

Tabla 5 Proporción de sujetos con ARN del VIH-1 en plasma ≥50 copias/mL en la Semana 48 por factores basales claves (resultados snapshot).

Factores basales		**Datos combinados de FLAIR y ATLAS**	
		Vocabria+RPV N=591 n/N (%)	**CAR N=591 n/N (%)**
CD4+ basal (células/ mm^3)	<350	0/42	2/54 (3,7)
	≥350 a <500	5/120 (4,2)	0/117
	≥500	6/429 (1,4)	8 / 420 (1,9)

Género	Hombre Mujer	6/429 (1,4) 5/162 (3,1)	9/423 (2,1) 1/168 (0,6)
Raza	Blanca Afroamericana negra Asiática/Otro	9/430 (2,1) 2/109 (1,8) 0/52	7/408 (1,7) 3/133 (2,3) 0/48
IMC	<30 kg/m^2 ≥30 kg/m^2	6/491 (1,2) 5/100 (5,0)	8/488 (1,6) 2/103 (1,9)
Edad (años)	<50 ≥50	9/492 (1,8) 2/99 (2,0)	8/466 (1,7) 2/125 (1,6)
Terapia antiviral basal durante randomización	IP INI INNTR	1/51 (2,0) 6/385 (1,6) 4/155 (2,6)	0/54 9/382 (2,4) 1/155 (0,6)

IMC=Indice Masa Corporal
IP= Inhibidor de Proteasa
INI= Inhibidor de Integrasa
INNTR= Inhibidor no nucléosidode la transcriptasa reversa

En los estudios FLAIR y ATLAS, las diferencias de tratamiento en las características basales (recuento CD4+, género, raza, IMC, edad, tipo de tratamiento con un tercer agente basal) fueron comparables.

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

Dosificación cada 2 meses
Pacientes con supresión virológica (estable con terapia ARV previa durante al menos 6 meses)

La eficacia y seguridad de Vocabria inyectable administrado cada 2 meses, han sido evaluadas en el estudio Fase IIIb, randomizado, multicéntrico, de grupos paralelos, abierto, de no inferioridad, ATLAS-2M (207966). El análisis primario se realizó después de que todos los sujetos finalizaran su visita de la Semana 48 o interrumpieron el estudio prematuramente.
En ATLAS-2M, 1.045 sujetos infectados por VIH-1, con ART previo y supresión virológica fueron randomizados (1:1) y recibieron un régimen inyectable de Vocabria más rilpivirina administrado cada 2 meses o mensualmente. Los sujetos tratados inicialmente con un tratamiento sin cabotegravir/rilpivirina recibieron un tratamiento inicial oral con un comprimido de Vocabria 30 mg más un comprimido de rilpivirina 25 mg, al día, durante al menos 4 semanas. Los sujetos randomizados a inyecciones mensuales de Vocabria (mes 1: 600 mg inyectable, mes 2 en adelante: 400 mg inyectable) y rilpivirina inyectable (mes 1: 900 mg inyectable, mes 2 en adelante: 600 mg inyectable) recibieron tratamiento durante 44 semanas adicionales. Los sujetos randomizados a inyecciones cada 2 meses de Vocabria (600 mg inyectable a los meses 1, 2, 4 y cada 2 meses en adelante) y rilpivirina inyectable (900 mg inyectable a los meses 1, 2, 4 y cada 2 meses en adelante) recibieron tratamiento por 44

semanas adicionales. Antes de la randomización, 63%, 13% y 24% de los sujetos recibieron Vocabria más rilpivirina durante 0 semanas, 1 a 24 semanas y >24 semanas, respectivamente.

Al inicio, la mediana de edad de los sujetos fue de 42 años, 27% mujeres, 27% no blancos, 4% ≥ 65 años de edad y 6% con recuento de células CD4+ menor a 350 células por mm^3; estas características fueron similares entre los grupos de tratamiento.
El criterio de valoración primario en ATLAS-2M fue la proporción de sujetos con ARN del VIH-1 en plasma ≥50 c/mL a la Semana 48 (algoritmo snapshot para la población ITT-E).

En ATLAS-2M, Vocabria y rilpivirina administrado cada 2 meses resultó no inferior a Vocabria y rilpivirina administrado cada mes en la proporción de sujetos con ARN del VIH-1 en plasma ≥50 c/mL (1,7% y 1,0% respectivamente) a la Semana 48. La diferencia ajustada de tratamiento entre Vocabria y rilpivirina administrado cada dos meses y cada mes (0,8; 95% IC: -0,6; 2,2) cumplió el criterio de no inferioridad (límite superior del IC de 95% bajo el 4%).

Tabla 6 Resultados Virológicos de Tratamiento Randomizado de ATLAS-2M a las 48 Semanas (análisis snapshot)

	Dosificación de 2 meses (c/8 semanas)	**Dosificación mensual (c/4 semanas)**
	N=522 (%)	**N=523 (%)**
ARN del VIH-1≥50 copias/mL† (%)	9 (1,7)	5 (1,0)
Diferencia Tratamiento % (95% IC)*	0,8 (-0,6; 2,2)	
ARN del VIH-1 <50 copias/mL (%)	492 (94,3)	489 (93,5)
Diferencia Tratamiento % (95% IC)*	0,8 (-2,1; 3,7)	
Sin datos virológicos en la ventana de la semana 48	21 (4,0)	29 (5,5)
Razones:		
Descontinuaron estudio debido a EA o muerte (%)	9 (1,7)	13 (2,5)
Descontinuaron estudio debido a otras razones (%)	12 (2,3)	16 (3,1)
En estudio pero información faltante en ventana (%)	0	0

* Ajustado por factores basales de estratificación.
† Incluye sujetos que descontinuaron por falta de eficacia, descontinuaron mientras no estaban suprimidos
N = Número de sujetos en cada grupo de tratamiento, IC = Intervalo de Confianza, CAR = régimen antirretroviral actual.

Tabla 7 Proporción de Sujetos con ARN del VIH-1 en Plasma ≥50 copias/mL a la Semana 48 por factores basales claves (resultados snapshot).

Factores Basales		**Número ARN del VIH-1 ≥50 c/mL/Total Evaluados (%)**	
		Dosificación cada 2 meses (c/8 semanas)	**Dosificación mensual (c/4 semanas)**
Recuento células CD4+ basal (cels/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)
Género	Masculino	4/385 (1,0)	5/380 (1,3)
	Femenino	5/137 (3,5)	0/143
Raza	Blanca	5/370 (1,4)	5/393 (1,3)
	No blanca	4/152 (2,6)	0/130
	Negra/Afroamericana	4/101 (4,0)	0/ 90
	No negra/Afroamericana	5/421 (1,2)	5/421 (1,2)
IMC	<30 kg/m^2	3/409 (0,7)	3/425 (0,7)
	≥30 kg/m^2	6/113 (5,3)	2/98 (2,0)
Edad (años)	<35	4/137 (2,9)	1/145 (0,7)
	35 a <50	3/242 (1,2)	2/239 (0,8)
	≥50	2/143 (1,4)	2/139 (1,4)
Exposición previa 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=Indice Masa Corporal

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

Análisis Post-hoc
Los análisis multivariables de los estudios combinados fase 3 (ATLAS, FLAIR y ATLAS-2M), incluido los datos de 1039 adultos infectados por VIH sin exposición previa a Vocabria más rilpivirina, examinaron la incidencia de la carga viral basal y características de los participantes, régimen de dosificación y las concentraciones del fármaco en plasma post basal en fallo virológico confirmado (CVF) utilizando modelos de regresión con un procedimiento de selección de variables. Hasta la Semana 48 en estos estudios, 13/1039 (1.25%) participantes tuvo CVF mientras recibían cabotegravir y rilpivirina.

Cuatro covariables estuvieron significativamente asociadas (P<0,05 para cada odds ratio ajustado) con mayor riesgo de CVF: mutaciones de resistencia a rilpivirina al inicio del estudio identificadas por el ensayo genotípico de ADN proviral, VIH-1 subtipo A6/A1 (asociado con el polimorfismo de la integrasa L74I , concentración valle de rilpivirina de 4 semanas después de la dosis inyectable inicial, índice masa corporal de al menos 30 kg/m^2 (asociado con la farmacocinética de cabotegravir). Otras variables, incluidas la dosificación c/4 semanas o c/8 semanas, como sexo femenino u otros subtipos virales (distintos de A6/A1) no tuvieron una asociación significativa con CVF. Ningún factor basal, al estar presente en forma aislada, es predictivo de fracaso virológico. Sin embargo, una combinación de al menos 2 de los siguientes factores basales se asoció con un mayor riesgo de CVF: mutaciones de resistencia a rilpivirina, subtipo A6/A1 del VIH-1 o IMC≥30 kg/m^2 (ver Tabla 8).

Tabla 8 Resultados Semana 48 por presencia de factores basales claves de resistencia a rilpivirina asociadas a mutaciones, Subtipo A6/A1[1] e IMC ≥30 kg/m^2

Factores basales (número)	Éxito virológico (%)[2]	Fracaso virológico confirmado (%)[3]
0	694/732 (94,8)	3/732 (0,41)
1	261/272 (96,0)	1/272 (0,37)[4]
≥2	25/35 (71,4)	9/35 (25,7)[5]
TOTAL (Intervalo de confianza 95%)	980/1039 (94,3) (92,74%; 95,65%)	13/1039 (1,25) (0,67%; 2,13%)

[1] Clasificación Subtipo A1 o A6 del VIH-1 basado en el panel de "Los Alamos National Library" de la base de datos de secuencia VIH (Junio 2020)
[2]Basado en el algoritmo snapshot del ARN <50 copias/mL de la FDA.
[3] Definido como dos medidas consecutivas del ARN del VIH >200 copias/mL.
[4] Valor Teórico Positivo (PPV) <1%; Valor Teórico Negativo (NPV) 98%; sensibilidad 8%; especificidad74%
[5] PPV 26%; NPV 99,6%; sensibilidad 69%; especificidad 97,5%

5.2 Propiedades Farmacocinéticas

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

Tabla 9 Parámetros Farmacocinéticos después de la administración de cabotegravir oral una vez al día

Fase de Dosificación	Régimen de Dosificación	Media geométrica (Percentil 5, 95)[a]		
		$AUC_{(0\text{-}tau)}$[b] (mcg•h/mL)	**C_{max} (mcg/mL)**	**C_{tau} (mcg/mL)**
Fase Inicial Oral[c]	30 mg una vez al día	145 (93.5, 224)	8.0 (5.3, 11.9)	4.6 (2.8, 7.5)

[a] Valores de parámetros farmacocinéticos basados en estimaciones post hoc individuales combinados de FLAIR y ATLAS a partir del modelo farmacocinético poblacional de cabotegravir (n = 581)
[b] tau es el intervalo de dosificación: 24 horas para administración oral; 1 mes para inyecciones IM de suspensión inyectable de liberación prolongada.
[c] Los valores de los parámetros farmacocinéticos orales iniciales representan el estado estacionario.

Absorción

Cabotegravir se absorbe rápidamente tras la administración oral, con una mediana de T_{max} a las 3 horas post dosis para la formulación en comprimido. Con una dosis diaria, el estado estacionario farmacocinético se alcanza a los 7 días.
Cabotegravir puede administrarse con o sin alimentos. Los alimentos aumentaron el grado de absorción de cabotegravir. La biodisponibilidad de cabotegravir es independiente al contenido de los alimentos: los alimentos con alto contenido graso aumentaron el $AUC_{(0\text{-}\infty)}$ de cabotegravir en 14% y aumentaron el C_{max} en 14% en relación a la administración en condiciones de ayuno. Estos aumentos no son clínicamente significativos. No se ha establecido la biodisponibilidad absoluta de cabotegravir.

Distribución

Cabotegravir se une en gran medida (>99%) a las proteínas plasmáticas humanas, basado en datos *in vitro*. Tras la administración de comprimidos orales, el volumen de distribución oral aparente promedio (Vz/F) en plasma fue de 12,3 L. En humanos, la estimación de Vc/F de cabotegravir en plasma fue de 5,27 L y Vp/F fue de 2,43 L. Estas estimaciones de volumen y la presunción de una alta biodisponibilidad, sugieren cierta distribución de cabotegravir al espacio extracelular.

Cabotegravir está presente en el tracto genital femenino y masculino. Las proporciones medianas de tejido cervical y vaginal:plasma variaron de 0,16 a 0,28 y las proporciones medianas de tejido rectal:plasma fueron ≤ 0,08 tras una sola dosis inyectable intramuscular (IM) de 400 mg a las 4, 8, y 12 semanas después de la dosificación

Cabotegravir está presente en el líquido cefalorraquídeo (CSF). En sujetos infectados por VIH que recibieron un régimen de cabotegravir inyectable más rilpivirina inyectable, la relación entre la concentración de cabotegravir en el líquido cefalorraquídeo y la concentración en plasma [mediana (rango)] (n=16) fue 0,003(rango: 0,002 a 0,004) una semana después de la administración de cabotegravir inyectable de acción prolongada en estado estacionario (c/4 semanas o C/8semanas). Consistente con las concentraciones terapéuticas de cabotegravir en CSF, ARN del VIH-1 en CSF (n=16) fue <50 c/mL en 100% y <2 c/mL en 15/16 (94%) de los sujetos. En el mismo punto temporal, el ARN del VIH-1 en plasma (n=18) fue <50 c/mL en 100% y <2 c/mL en 12/18 (66.7%) de los sujetos.

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

Biotransformación

Cabotegravir es metabolizado principalmente por UGT1A1 con un componente menor de UGT1A9. Cabotegravir es el componente circulante predominante en plasma, que representa >90% del radiocarbono total en plasma. Tras la administración oral en humanos, cabotegravir se elimina principalmente a través del metabolismo; la eliminación renal de cabotegravir inalterado es baja (<1% de la dosis). El cuarenta y siete por ciento de la dosis oral total se excreta como cabotegravir inalterado en las heces. Se desconoce si todo o parte de esto se debe al fármaco no absorbido o a la excreción biliar del conjugado de glucurónido, que puede degradarse aún más para formar el componente principal en el lumen intestinal. Se observó que cabotegravir está presente en muestras de bilis duodenal. El metabolito de glucurónido también estuvo presente en algunas muestras de bilis duodenal, pero no en todas. Veinte y siete por ciento de la dosis oral total se excreta en la orina, principalmente como un metabolito de glucurónido (75% de la radioactividad urinaria, 20% del total de la dosis).

Cabotegravir no es un inhibidor clínicamente relevante de las siguientes enzimas y transportadores: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15, y UGT2B17, P-gp, BCRP, Bomba extractora de sales biliares (BSEP), OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, transportador de extrusión de múltiples fármacos y toxinas (MATE) 1, MATE 2-K, proteína de resistencia a múltiples fármacos (MRP) 2 o MRP4.

Eliminación

La vida media de Cabotegravir en la fase terminal aparente es de 41 h y un clearance aparente (CL/F) de 0,21 L por hora.

Polimorfismos

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

Poblaciones de Pacientes especiales

Género

Los análisis farmacocinéticos poblacionales no revelaron un efecto clínicamente relevante del género en la exposición a cabotegravir, por lo tanto, no se requiere un ajuste de dosis basado en el género.

Raza

Los análisis farmacocinéticos poblacionales no revelaron un efecto clínicamente relevante de la raza en la exposición a cabotegravir, por lo tanto, no se requiere ajuste de dosis basado en la raza.

Indice Masa Corporal (IMC)
Los análisis farmacocinéticos poblacionales no revelaron un efecto clínicamente relevante del IMC en la exposición a cabotegravir, por lo tanto, no se requiere un ajuste de dosis basado en el IMC.

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

Insuficiencia Renal
No se observaron diferencias farmacocinéticas clínicamente importantes entre sujetos con insuficiencia renal severa (CrCL <30 mL/min y sin diálisis) y sujetos sanos coincidentes. No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a severa (sin diálisis). Cabotegravir no ha sido estudiado en pacientes sometidos a diálisis.

Insuficiencia Hepática
No se observaron diferencias farmacocinéticas clínicamente importantes entre sujetos con insuficiencia hepática moderada y sujetos sanos coincidentes. No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Puntuación Child-Pugh A o B). No se ha estudiado el efecto de insuficiencia hepática severa (Puntuación Child-Pugh C) en la farmacocinética de cabotegravir.

5.3 Datos de Seguridad Preclínicos

Carcinogénesis y mutagénesis

Cabotegravir no fue mutagénico ni clastogénico usando pruebas *in vitro* en bacterias y cultivos de células de mamíferos, y en un ensayo de micronúcleos de roedores *in vivo*. Cabotegravir no fue carcinogénico en estudios a largo plazo en ratones y ratas.

Estudios de toxicología reproductiva

No se observó ningún efecto sobre la fertilidad macho/hembra en ratas tratadas con cabotegravir en dosis orales de hasta 1.000 mg/kg/día (>20 veces la exposición en humanos a la dosis máxima recomendada).

En un estudio de desarrollo embriofetal no se produjeron resultados adversos en el desarrollo tras la administración oral de cabotegravir a conejas preñadas hasta una dosis tóxica materna de 2.000 mg/kg/día (0,66 veces la exposición de dosis máxima recomendada en humanos - MRHD) o en ratas preñadas en dosis de hasta 1.000 mg/kg/día (>30 veces la exposición en humanos MRHD). En ratas se observaron alteraciones en el crecimiento fetal (disminución del peso corporal) con 1.000 mg/kg/día. Los estudios en ratas preñadas mostraron que cabotegravir atraviesa la placenta y puede detectarse en el tejido fetal.

En estudios prenatales y postnatales (PPN) en ratas, cabotegravir indujo de forma reproducible un inicio retardado del parto y un aumento en el número de mortinatos y mortalidad neonatal en dosis de 1000 mg/kg/día (>30 veces la exposición en humanos (MRHD). Una dosis menor de 5 mg/kg/día (aproximadamente 10 veces la exposición en humanos (MRHD) cabotegravir no se asoció con un parto retardado o mortalidad neonatal. En estudios con conejos y ratas no hubo efecto en la supervivencia cuando los fetos nacieron por cesárea. Dada la relación de exposición, se desconoce la relevancia en humanos.

Toxicidad por dosis repetidas

El efecto del tratamiento diario prolongado con altas dosis de cabotegravir ha sido evaluado en estudios de toxicidad de dosis orales repetidas en ratas (26 semanas) y en monos (39 semanas). No se observaron efectos adversos relacionados con el fármaco en ratas o monos que recibieron cabotegravir oral en dosis de hasta 1.000 mg/kg/día o 500 mg/kg/día, respectivamente.

En un estudio de toxicidad de 14 días y 28 días en monos, se observaron efectos gastrointestinales (GI) (pérdida de peso corporal, emesis, heces de consistencia sueltas/acuosas y deshidratación moderada a severa) y fue el resultado de la administración local del fármaco y no de toxicidad sistémica.

En un estudio de 3 meses en ratas, al administrar cabotegravir vía inyección subcutánea (SC) mensualmente (hasta 100 mg/kg/dosis); inyección intramuscular mensual (IM) (hasta 75 mg/kg/dosis) o inyección subcutánea (SC) semanal (100 mg/kg/dosis), no se observaron efectos adversos ni nuevas toxicidades específicas en órganos (a exposiciones >30 veces la exposición en humanos en dosis de 400 mg intramuscular (IM) MRHD.

6. CARACTERISTICAS FARMACEUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Listar excipientes de acuerdo a última fórmula aprobada en el registro sanitario

6.2 Incompatibilidades

No Aplica.

6.3 Vida útil

La fecha de vencimiento se encuentra especificada en la etiqueta del frasco y en la caja.

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento

Este medicamento no requiere condiciones especiales de almacenamiento.

6.5 Característica y Contenido del Envase

Frascos blancos de HDPE (polietileno de alta densidad) con cierre de polipropileno a prueba de niños, cada frasco contiene ~~30~~ **X** comprimidos recubiertos.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Cualquier medicamento o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requerimientos locales.

Folleto de Información para el Profesional
Vocabria comprimidos recubiertos 30 mg
CABOTEGRAVIR

Versión EMA2020