

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

REKAMBYS 600 mg suspensión inyectable de liberación prolongada
REKAMBYS 900 mg suspensión inyectable de liberación prolongada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Vial de 2 ml

Cada vial contiene 600 mg de rilpivirina

Vial de 3 ml

Cada vial contiene 900 mg de rilpivirina

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión inyectable de liberación prolongada
Suspensión de color blanco a blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

REKAMBYS está indicado, en combinación con cabotegravir inyectable, para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) en adultos y adolescentes (de 12 años en adelante y con un peso de al menos 35 kg) que están virológicamente suprimidos (ARN del VIH-1 < 50 copias/ml) en tratamiento antirretroviral estable, sin evidencia actual o previa de resistencia vírica a, y sin fracaso virológico previo con el agente inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido (ITINN) y el agente inhibidor de la integrasa (INI) (ver secciones 4.2, 4.4 y 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

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

Antes de empezar con REKAMBYS, el profesional sanitario debe seleccionar cuidadosamente a los pacientes que acepten la pauta de inyecciones prescrita e informarles sobre la importancia del cumplimiento de las visitas programadas de administración para ayudar a mantener la supresión viral y reducir el riesgo de rebote viral y el posible desarrollo de resistencia asociada a las dosis omitidas.

Después de suspender REKAMBYS en combinación con cabotegravir inyectable, es fundamental empezar un régimen antirretroviral alternativo con el que se alcance la supresión virológica no más tarde de 1 mes después de la última inyección de REKAMBYS cuando se administra mensualmente o no más tarde de dos meses después de la última inyección, cuando se administra cada 2 meses (ver sección 4.4).

Se debe consultar la información de prescripción de cabotegravir inyectable para conocer la dosis recomendada.

Posología

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

El profesional sanitario y el paciente pueden decidir usar rilpivirina comprimidos como dosificación inicial oral antes de iniciar las inyecciones de rilpivirina para evaluar la tolerabilidad (ver Tabla 1), o pasar directamente con las inyecciones de rilpivirina (ver las Tablas 2 y 3 para las recomendaciones de dosificación mensual y cada 2 meses, respectivamente).

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

Dosificación inicial oral

Si se decide utilizar la dosificación inicial oral antes del inicio con REKAMBYS, se debe administrar rilpivirina en comprimidos orales, junto con cabotegravir en comprimidos orales, durante aproximadamente 1 mes (al menos 28 días) para evaluar la tolerabilidad a rilpivirina y a cabotegravir. Se debe tomar un comprimido de 25 mg de rilpivirina con una comida y un comprimido de 30 mg de cabotegravir una vez al día (ver Tabla 1).

Tabla 1 Dosificación inicial oral

	Dosificación inicial 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 Consultar en la Tabla 2 la dosificación mensual de inyecciones, y en la Tabla 3 la dosificación de inyecciones cada 2 meses.

Dosis mensual

Inyección de inicio (900 mg que corresponden a 3 ml)

El último día del tratamiento antirretroviral en curso o de la dosificación inicial oral, la dosis de inicio de rilpivirina inyectable recomendada es una única inyección intramuscular de 900 mg.

Inyecciones de continuación (600 mg que corresponden a 2 ml)

Después de la inyección de inicio, la dosis recomendada de rilpivirina para las inyecciones de continuación es una única inyección intramuscular mensual de 600 mg. La inyección se puede administrar en un máximo de 7 días antes o después de la fecha programada de la inyección mensual.

Tabla 2 Dosificación mensual recomendada de inyecciones intramusculares

Medicamento	Inyección de inicio	Inyecciones de continuación
	Iniciar la inyección el último día del tratamiento TAR en curso o de la dosificación inicial oral (si se utiliza)	Un mes después de la inyección de inicio y mensualmente a partir de entonces
Rilpivirina	900 mg	600 mg
Cabotegravir	600 mg	400 mg

Dosis cada 2 meses

Inyecciones de inicio – separadas 1 mes (900 mg que corresponden a 3 ml)

El último día del tratamiento antirretroviral en curso o de la dosificación inicial oral, la dosis de inicio de rilpivirina inyectable recomendada es una única inyección intramuscular de 900 mg.

Un mes después, se debe administrar una segunda inyección intramuscular de 900 mg. La segunda inyección de 900 mg se puede administrar en un máximo de 7 días antes o después de la fecha programada de administración.

Inyecciones de continuación – separadas 2 meses (900 mg que corresponden a 3 ml)

Después de las inyecciones de inicio, la dosis recomendada de rilpivirina para las inyecciones de continuación es una única inyección intramuscular de 900 mg administrada cada 2 meses. La inyección se puede administrar en un máximo de 7 días antes o después de la fecha programada de la inyección cada dos meses.

Tabla 3 Dosificación recomendada de inyecciones intramusculares cada 2 meses

Medicamento	Inyecciones de inicio	Inyecciones de continuación
	Iniciar la inyección el último día del tratamiento TAR en curso o de la dosificación inicial oral (si se utiliza). Un mes después, debe administrarse 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

Recomendaciones de administración cuando se cambia de las inyecciones mensuales a las inyecciones cada 2 meses

Los pacientes que cambian de una pauta de inyecciones de continuación mensuales a una pauta de inyecciones de continuación cada 2 meses deben recibir una única inyección intramuscular de 900 mg de REKAMBYs un mes después de la última dosis de continuación inyectada de 600 mg de REKAMBYs y posteriormente 900 mg cada 2 meses.

Recomendaciones de administración cuando se cambia de las inyecciones cada 2 meses a las inyecciones mensuales

Los pacientes que cambian de una pauta de inyecciones de continuación cada 2 meses a una pauta de inyecciones de continuación mensuales deben recibir una única inyección intramuscular de 600 mg de REKAMBYs dos meses después de la última dosis de continuación inyectada de 900 mg de REKAMBYs y posteriormente 600 mg al mes.

Dosis omitidas

Se debe volver a realizar una evaluación clínica de aquellos pacientes que no acudan a una visita programada de administración para confirmar si es conveniente reanudar el tratamiento. Para las recomendaciones de administración después de una inyección omitida, ver Tabla 4 y 5.

Omisión de la inyección mensual (administración oral para sustituir hasta 2 inyecciones mensuales consecutivas)

Si un paciente tiene previsto omitir una inyección programada más de 7 días, se puede administrar tratamiento oral diario (un comprimido de rilpivirina [25 mg] y un comprimido de cabotegravir [30 mg]) para sustituir un máximo de 2 inyecciones mensuales en visitas consecutivas. Se dispone de datos limitados sobre el puente oral con otro tratamiento antirretroviral (TAR) totalmente supresor (principalmente basado en INI), ver sección 5.1.

La primera dosis de tratamiento oral se debe tomar 1 mes ($\pm$ 7 días) después de las últimas dosis inyectadas de REKAMBYs y cabotegravir. Las inyecciones se deben reanudar el día que se complete la administración oral, como se recomienda en la Tabla 4.

En caso de que se necesite cubrir más de dos meses, por ejemplo, por omisión de más de dos inyecciones mensuales, se debe iniciar un régimen oral alternativo un mes ($\pm$ 7 días) después de la última inyección de REKAMBYs.

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

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

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

Si un paciente tiene previsto omitir una inyección programada más de 7 días, se puede administrar tratamiento oral diario (un comprimido de rilpivirina [25 mg] y un comprimido de cabotegravir [30 mg]) para sustituir una visita de inyección cada dos meses. Se dispone de datos limitados sobre el puente oral con otros TAR totalmente supresores (principalmente basados en INI), ver sección 5.1.

La primera dosis de tratamiento oral se debe tomar aproximadamente 2 meses ($\pm$ 7 días) después de las últimas dosis inyectadas de REKAMBYs y cabotegravir. Las inyecciones se deben reanudar el día que se complete la administración oral, como se recomienda en la Tabla 5.

En caso de que se necesite cubrir más de dos meses, por ejemplo, por omisión de más de una inyección cada dos meses, se debe iniciar un régimen oral alternativo dos meses ($\pm$ 7 días) después de la última inyección de REKAMBYs.

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

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

La información sobre el uso de REKAMBYs en pacientes > 65 años es limitada. No es necesario ajustar la dosis de REKAMBYs en pacientes de edad avanzada (ver secciones 5.1 y 5.2).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. En pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal en etapa terminal, solo se debe administrar la combinación de REKAMBYs con un potente inhibidor del CYP3A si el beneficio supera el riesgo. No se incluyeron sujetos con un aclaramiento de creatinina estimado < 50 ml/min/1,73 m² en los estudios de fase 3. No se dispone de datos de sujetos recibiendo diálisis, pero no es previsible que se produzcan diferencias en la farmacocinética de esta población (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh clase A o B), pero se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada. No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C); por tanto, REKAMBYS no está recomendado en estos pacientes (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de REKAMBYS en niños menores de 12 años ni adolescentes con un peso inferior a 35 kg. No se dispone de datos.

Forma de administración

Para administración intramuscular.

Se debe tener precaución para evitar inyectar REKAMBYS en un vaso sanguíneo de forma accidental. La suspensión se debe inyectar lentamente (ver sección 4.4).

Antes de la administración, el vial de REKAMBYS se debe llevar a temperatura ambiente.

Para instrucciones sobre la administración, ver “Instrucciones de uso” en el prospecto. Estas instrucciones deben seguirse cuidadosamente al preparar la suspensión inyectable para evitar fugas.

REKAMBYS siempre se debe administrar conjuntamente con una inyección de cabotegravir. Las inyecciones de REKAMBYS y cabotegravir se deben administrar en sitios separados del glúteo durante la misma visita. El orden de las inyecciones no es importante.

A la hora de administrar REKAMBYS, el profesional sanitario debe tener en cuenta el índice de masa corporal (IMC) del paciente para asegurarse de que la longitud de la aguja es suficiente para alcanzar el músculo del glúteo. El envase contiene 1 aguja de inyección (ver sección 6.5).

El vial se debe sujetar con firmeza y agitar energicamente durante 10 segundos completos. El vial se debe invertir y se debe comprobar la resuspensión. Debe tener un aspecto uniforme. Si la suspensión no es uniforme, se debe volver a agitar el vial. Es normal observar pequeñas burbujas de aire.

Las inyecciones se deben administrar en la zona ventroglútea (recomendada) o dorsoglútea.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Co-administrar con los siguientes medicamentos (ver sección 4.5):

- los anticonvulsivos carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína
- los antimicobacterianos rifabutina, rifampicina, rifapentina
- el glucocorticoide sistémico dexametasona, excepto como tratamiento de dosis única
- hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Riesgo de resistencia tras la interrupción del tratamiento

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

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

Propiedades de acción prolongada de rilpivirina inyectable

Concentraciones residuales de rilpivirina pueden permanecer en la circulación sistémica de los pacientes durante periodos prolongados (hasta 4 años en algunos pacientes), y se deben tener en cuenta tras suspender el tratamiento con rilpivirina (ver secciones 4.5, 4.6, 4.7, 4.9).

Factores basales asociados con fracaso virológico

Antes de empezar el régimen, se debe tener en cuenta el análisis multivariable que indica que la combinación de al menos 2 de los siguientes factores basales puede estar asociado a un incremento del riesgo de fracaso virológico: mutaciones archivadas de resistencia a rilpivirina, subtipo de VIH-1 A6/A1, IMC ≥ 30 kg/m². Los datos disponibles sugieren que el fracaso virológico ocurre con más frecuencia cuando estos pacientes son tratados de acuerdo con la dosificación cada 2 meses en comparación con el régimen de dosificación mensual. En pacientes con antecedentes de tratamiento incompleto o incierto sin análisis de resistencia previos al tratamiento, se justifica la precaución en presencia de IMC ≥ 30 kg/m² o VIH-1 A6/A1 (ver sección 5.1.).

Reacciones posteriores a la inyección

La administración intravenosa accidental puede producir Reacciones Adversas debido a concentraciones plasmáticas temporalmente elevadas. En los estudios clínicos se han notificado reacciones graves posteriores a la inyección minutos después de administrar rilpivirina. Estos episodios incluyen síntomas tales como disnea, broncoespasmo, agitación, calambres abdominales, erupción cutánea/urticaria, mareo, sofocos, sudoración, adormecimiento bucal, cambios en la presión arterial y dolor (p.ej., espalda y pecho). Estos episodios fueron muy raros y comenzaron a remitir pocos minutos después de la inyección. Algunos pacientes recibieron tratamiento sintomático, según decisión del médico que les estaba tratando.

Siga atentamente las Instrucciones de Uso a la hora de preparar y administrar rilpivirina (ver sección 4.2). Los pacientes se deben observar brevemente (aproximadamente 10 minutos) después de la inyección. Si un paciente experimenta una reacción posterior a la inyección, monitorizar y tratar como esté clínicamente indicado.

Efectos cardiovasculares

Rilpivirina se debe usar con precaución si se administra conjuntamente con un medicamento con riesgo conocido de "*Torsade de Pointes*". A dosis supratrapéuticas (75 y 300 mg una vez al día), la rilpivirina oral se asoció con una prolongación del intervalo QTc del electrocardiograma (ECG) (ver secciones 4.5, 4.8 y 5.2). La rilpivirina oral a la dosis recomendada de 25 mg una vez al día no se asocia a efectos clínicamente relevantes sobre el intervalo QTc. La concentración plasmática de rilpivirina tras la inyección de rilpivirina es comparable a la observada durante el tratamiento oral con rilpivirina.

Coinfección con VHB/VHC

En los estudios de rilpivirina se excluyeron a los pacientes coinfectados con hepatitis B. No se recomienda iniciar el tratamiento con rilpivirina en pacientes coinfectados por hepatitis B. En pacientes coinfectados con hepatitis B tratados con rilpivirina oral, la incidencia de elevación de las enzimas hepáticas fue mayor que en los pacientes tratados con rilpivirina oral no coinfectados con hepatitis B. Los médicos deben consultar las recomendaciones de tratamiento actuales para el manejo de la infección por el VIH en pacientes coinfectados por el virus de la hepatitis B.

Se dispone de datos limitados en pacientes coinfectados por hepatitis C. La incidencia de aumento de los niveles de enzimas hepáticas fue mayor entre los pacientes coinfectados por hepatitis C tratados con rilpivirina oral que entre los pacientes tratados con rilpivirina oral no coinfectados por hepatitis C. La exposición farmacocinética de la rilpivirina oral e inyectable en pacientes coinfectados fue

comparable a la de los pacientes no coinfectados por hepatitis C. Se recomienda monitorizar la función hepática en pacientes coinfectados por hepatitis C.

Interacciones con otros medicamentos

Rilpivirina no se debe administrar con otros medicamentos antirretrovirales, a excepción de la inyección de cabotegravir, para el tratamiento de la infección por el VIH-1 (ver sección 4.5).

Embarazo

Los datos sobre el uso de rilpivirina en mujeres embarazadas son limitados. Rilpivirina no está recomendado durante el embarazo salvo que el beneficio esperado justifique el riesgo potencial. Al administrar rilpivirina 25 mg por vía oral una vez al día durante el embarazo se observó menor exposición a rilpivirina oral. En los estudios de fase 3 con rilpivirina oral, la menor exposición a rilpivirina, similar a la observada durante el embarazo, se asoció a un incremento del riesgo de fracaso virológico, por lo que se debe realizar un seguimiento estrecho de la carga viral. De forma alternativa, se debe considerar cambiar a otro régimen de antirretrovirales (ver secciones 4.6, 5.1 y 5.2).

Síndrome de reconstitución inmune

En pacientes infectados por el VIH que presentan inmunodeficiencia grave en el momento de iniciar el tratamiento antirretroviral (TAR) combinado puede aparecer una reacción inflamatoria frente a infecciones oportunistas asintomáticas o residuales y provocar cuadros clínicos graves o agravamiento de los síntomas. Habitualmente, estas reacciones se han observado durante las primeras semanas o meses de administración del TAR. Algunos ejemplos importantes son la retinitis provocada por citomegalovirus, las infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas y la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Se deben valorar los síntomas inflamatorios e instaurar tratamiento si fuera necesario. También se han notificado trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) que ocurren en el contexto de la reconstitución inmune, sin embargo, el tiempo notificado hasta la aparición es más variable y estos acontecimientos pueden producirse muchos meses después del inicio del tratamiento

Infecciones oportunistas

Se debe advertir a los pacientes que rilpivirina o cualquier otro tratamiento antirretroviral no cura la infección por VIH y pueden seguir desarrollando infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por el VIH. Por lo que, los pacientes deben continuar bajo una estrecha observación clínica por un médico con experiencia en el tratamiento de estas enfermedades asociadas al VIH.

Excipientes

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Rilpivirina, en combinación con cabotegravir inyectable, está indicado como régimen completo para el tratamiento de la infección por el VIH-1 y no se debe administrar con otros medicamentos antirretrovirales para el tratamiento del VIH-1. Por lo tanto, no se proporciona información sobre las interacciones con otros medicamentos antirretrovirales. Desde el punto de vista de la interacción farmacológica, no existen limitaciones sobre el uso de otros medicamentos antirretrovirales después de suspender el tratamiento con rilpivirina.

Para la dosificación inicial oral con rilpivirina y para sustituir las dosis omitidas con el tratamiento con rilpivirina oral, consulte la información sobre las interacciones farmacológicas del Resumen de las Características del Producto (RCP) de rilpivirina comprimidos orales.

Medicamentos que afectan a la exposición a rilpivirina

Rilpivirina se metaboliza principalmente a través del citocromo P450 (CYP)3A. Por tanto, los medicamentos que inducen o inhiben el CYP3A pueden afectar a la eliminación de rilpivirina (ver sección 5.2). Se ha observado que la administración conjunta de rilpivirina y medicamentos que inducen el CYP3A reduce las concentraciones plasmáticas de rilpivirina, lo que podría reducir el efecto terapéutico de la rilpivirina.

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

Durante el uso de rilpivirina oral, están contraindicados los inhibidores de la bomba de protones (ver sección 4.3 del RCP de rilpivirina comprimidos).

Medicamentos afectados por el uso de rilpivirina

No es probable que el efecto de la rilpivirina en la exposición a los medicamentos metabolizados por las enzimas CYP sea clínicamente relevante.

La rilpivirina inhibe la glicoproteína P *in vitro* (CI₅₀: 9,2 µM). En un estudio clínico, la rilpivirina oral (25 mg una vez al día) no afectó significativamente a la farmacocinética de la digoxina.

La rilpivirina es un inhibidor *in vitro* del transportador MATE-2K con una CI₅₀ < 2,7 nM. Actualmente se desconocen las implicaciones clínicas de este hallazgo.

Tabla de interacciones

En la Tabla 6 se recogen algunas de las interacciones establecidas y teóricas entre la rilpivirina y medicamentos administrados conjuntamente basadas en los estudios realizados con rilpivirina oral o que son posibles interacciones farmacológicas que podrían producirse (el aumento se indica con “↑”, la reducción con “↓”, y la ausencia de cambios con “↔”, no aplicable con “NA” y el intervalo de confianza con “IC”).

Tabla 6 Interacciones y dosis recomendadas con otros medicamentos

Medicamentos por áreas terapéuticas	Interacción Cambio en la media geométrica (%) ^Ω	Recomendaciones relativas a la administración conjunta
FÁRMACOS ANTIVIRALES		
Cabotegravir	AUC de cabotegravir ↔ C _{min} de cabotegravir ↔ C _{max} de cabotegravir ↔ AUC de rilpivirina ↔ C _{min} de rilpivirina ↓ 8 % C _{max} de rilpivirina ↔	No es necesario ajustar la dosis.
Ribavirina	No se han estudiado. No se espera que haya interacciones medicamentosas clínicamente relevantes.	No es necesario ajustar la dosis.
ANTIEPILEPTICOS		
Carbamazepina Oxcarbazepina Fenobarbital Fenitoína	No se han estudiado. Se pueden esperar descensos significativos en las concentraciones de rilpivirina en plasma. (inducción de las enzimas del CYP3A)	Rilpivirina no se debe administrar en combinación con estos antiepilepticos ya que la administración conjunta puede conducir a una pérdida del efecto terapéutico de rilpivirina (ver sección 4.3).

ANTIMICÓTICOS AZÓLICOS		
Ketoconazol* [#] 400 mg una vez al día	AUC de ketoconazol ↓ 24 % C_{min} de ketoconazol ↓ 66 % C_{máx} de ketoconazol ↔ (inducción del CYP3A debido a altas dosis de rilpivirina en el estudio) AUC de rilpivirina ↑ 49 % C_{min} de rilpivirina ↑ 76 % C_{máx} de rilpivirina ↑ 30 % (inhibición de las enzimas del CYP3A)	No es necesario ajustar la dosis.
Fluconazol Itraconazol Posaconazol Voriconazol	No se han estudiado. El uso concomitante de REKAMBYs con agentes antifúngicos azólicos puede causar un aumento en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina. (inhibición de las enzimas del CYP3A)	No es necesario ajustar la dosis.
ANTIMICOBACTERIANOS		
Rifabutina*[#] 300 mg una vez al día 300 mg una vez al día (+ 25 mg de rilpivirina una vez al día) 300 mg una vez al día (+ 50 mg de rilpivirina una vez al día)	AUC de rifabutina ↔ C_{min} de rifabutina ↔ C_{máx} de rifabutina ↔ AUC de 25-<i>O</i>-desacetil-rifabutina ↔ C_{min} de 25-<i>O</i>-desacetil-rifabutina ↔ C_{máx} de 25-<i>O</i>-desacetil-rifabutina ↔ AUC de rilpivirina ↓ 42 % C_{min} de rilpivirina ↓ 48 % C_{máx} de rilpivirina ↓ 31 % AUC de rilpivirina ↑ 16 %* C_{min} de rilpivirina ↔* C_{máx} de rilpivirina ↑ 43 %* * en comparación con 25 mg de rilpivirina sola una vez al día (inducción de las enzimas CYP3A)	Rilpivirina no se debe usar en combinación con la rifabutina, ya que no se han establecido recomendaciones de administración específicas. Es probable que la administración conjunta provoque pérdida del efecto terapéutico de la rilpivirina (ver sección 4.3).
Rifampicina* [#] 600 mg una vez al día	AUC de rifampicina ↔ C_{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 % (inducción de las enzimas CYP3A)	Rilpivirina no se debe administrar en combinación con rifampicina ya que la administración conjunta es probable que conduzca a la pérdida del efecto terapéutico de rilpivirina (ver sección 4.3).

Rifapentina	No se ha estudiado. Son de esperar descensos significativos en las concentraciones de rilpivirina en plasma. (inducción de las enzimas del CYP3A)	Rilpivirina no se debe administrar en combinación con rifapentina ya que la administración conjunta es probable que conduzca a la pérdida del efecto terapéutico de rilpivirina (ver sección 4.3).
ANTIBIÓTICOS MACRÓLIDOS		
Claritromicina Eritromicina	No se han estudiado. Es de esperar un aumento en la exposición de rilpivirina. (inhibición de las enzimas del CYP3A)	En la medida de lo posible, se considerará el uso de alternativas como azitromicina.
GLUCOCORTICOIDES O CORTICOSTEROIDES		
Dexametasona (sistémica, excepto el uso de dosis única)	No se ha estudiado. Es de esperar descensos dosis dependientes en las concentraciones de rilpivirina en plasma. (inducción de las enzimas del CYP3A)	Rilpivirina no se debe administrar en combinación con dexametasona sistémica (excepto en una dosis única), ya que la administración conjunta puede conducir a la pérdida del efecto terapéutico de rilpivirina (ver sección 4.3). Se deben considerar alternativas, especialmente en caso de uso prolongado.
ANALGÉSICOS NARCÓTICOS		
Metadona* 60-100 mg una vez al día, dosis individualizada	AUC de R(-)-metadona ↓ 16 % C _{min} de R(-)-metadona ↓ 22 % C _{max} de R(-)-metadona ↓ 14 % AUC de rilpivirina ↔* C _{min} de rilpivirina ↔* C _{max} de rilpivirina ↔* * datos basados en controles históricos	No es necesario ajustar la dosis cuando se inicia la administración conjunta de metadona con rilpivirina. Sin embargo, se recomienda un seguimiento clínico cercano ya que es posible que se tenga que ajustar el tratamiento de mantenimiento con metadona en algunos pacientes.
ANTIARRÍTMICOS		
Digoxina*	AUC de digoxina ↔ C _{min} de digoxina NA C _{max} de digoxina ↔	No es necesario ajustar la dosis.
ANTIDIABÉTICOS		
Metformina*	AUC de metformina ↔ C _{min} de metformina NA C _{max} de metformina ↔	No es necesario ajustar la dosis.
HIERBAS MEDICINALES		
Hierba de San Juan o Hipérico (<i>Hypericum perforatum</i>)	No se ha estudiado. Son de esperar descensos significativos de las concentraciones de rilpivirina en plasma. (inducción de las enzimas del CYP3A)	Rilpivirina no se debe administrar en combinación con productos que contengan Hipérico ya que la administración conjunta puede conducir a la pérdida del efecto terapéutico de rilpivirina (ver sección 4.3).
ANALGÉSICOS		
Paracetamol*# dosis única de 500 mg	AUC de paracetamol ↔ C _{min} de paracetamol NA C _{max} de paracetamol ↔ AUC de rilpivirina ↔ C _{min} de rilpivirina ↑ 26 % C _{max} de rilpivirina ↔	No es necesario ajustar la dosis.

ANTICONCEPTIVOS ORALES		
Etinilestradiol* 0,035 mg una vez al día Noretindrona* 1 mg una vez al día	AUC de etinilestradiol ↔ C _{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 ↔* * datos basados en controles históricos	No es necesario ajustar la dosis.
INHIBIDORES DE LA HMG-CO-A REDUCTASA		
Atorvastatina*# 40 mg una vez al día	AUC de atorvastatina ↔ C _{min} de atorvastatina ↓ 15 % C _{máx} de atorvastatina ↑ 35 % AUC de rilpivirina ↔ C _{min} de rilpivirina ↔ C _{máx} de rilpivirina ↓ 9 %	No es necesario ajustar la 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 es necesario ajustar la dosis.
Vardenafilo Tadalafilo	No se han estudiado.	No es necesario ajustar la dosis.

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

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

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

Medicamentos que prolongan el intervalo QT

La rilpivirina oral a la dosis recomendada de 25 mg una vez al día no se asocia a efectos clínicamente relevantes sobre el intervalo QTc. Las concentraciones plasmáticas de rilpivirina después de las inyecciones de rilpivirina a la dosis recomendada de 600 mg mensualmente o 900 mg cada 2 meses, son comparables a las alcanzadas con rilpivirina oral a una dosis de 25 mg al día. En un estudio de sujetos sanos se ha demostrado que dosis supraterapéuticas de rilpivirina oral (75 mg una vez al día y 300 mg una vez al día) prolongan el intervalo QTc del ECG (ver sección 5.1). Rilpivirina se debe usar con precaución cuando se administra conjuntamente con un medicamento con riesgo conocido de "Torsade de Pointes" (ver sección 4.4).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Se desconoce el efecto de rilpivirina sobre el embarazo humano.

Una cantidad moderada de datos en mujeres embarazadas en tratamiento con rilpivirina oral (entre 300-1 000 resultados en embarazo) no han mostrado malformaciones o toxicidad en el feto/neonatal asociadas a rilpivirina.

Un estudio de 19 mujeres embarazadas tratadas con rilpivirina oral en combinación con un régimen de base durante el segundo y el tercer trimestre y el posparto, demostró una menor exposición a rilpivirina oral durante el embarazo y, por tanto, se debe controlar estrechamente la carga viral si se usa rilpivirina durante el embarazo.

Los estudios realizados en animales no muestran toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Rilpivirina no está recomendado durante el embarazo salvo que el beneficio esperado justifique el riesgo potencial.

Se debe valorar un régimen oral alternativo siguiendo las recomendaciones de tratamiento actuales. Después de suspender el tratamiento con rilpivirina, la rilpivirina puede permanecer en la circulación sistémica hasta 4 años en algunos pacientes (ver sección 4.4).

Lactancia

Basándose en los datos en animales, es previsible que la rilpivirina se excrete en la leche materna, aunque esto no ha sido confirmado en humanos. La rilpivirina puede estar presente en la leche humana hasta 4 años en algunas pacientes después de suspender el tratamiento con rilpivirina.

Para evitar la transmisión del VIH al lactante, se recomienda que las mujeres que conviven con el VIH no den el pecho a sus hijos.

Fertilidad

No existen datos en humanos disponibles acerca del efecto de rilpivirina sobre la fertilidad. En los estudios realizados en animales no se han observado efectos clínicamente relevantes sobre la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se debe informar a los pacientes de que pueden experimentar fatiga, mareos y somnolencia durante el tratamiento con rilpivirina (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las RA notificadas con mayor frecuencia fueron reacciones en el lugar de la inyección, cefalea, y pirexia

Tabla de reacciones adversas

Las RA identificadas para rilpivirina y/o el cabotegravir se presentan según la clasificación por órganos y sistemas (SOC, por sus siglas en inglés) y por frecuencia (ver Tabla 7). Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$).

Tabla 7 Tabla de reacciones adversas¹

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Categoría de frecuencia	RAs del tratamiento de rilpivirina + cabotegravir
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	disminución del recuento de glóbulos blancos ² , disminución de la hemoglobina ² , disminución del recuento de plaquetas ²
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	síndrome de reconstitución inmune ²
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	aumento del colesterol total (en ayunas) ² , aumento del colesterol LDL (en ayunas) ²
	Frecuentes	falta de apetito ² , aumento de los triglicéridos (en ayunas) ²

Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	depresión, ansiedad, sueños anormales, insomnio, trastornos del sueño ² , estado depresivo ²
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	cefalea
	Frecuentes	mareos
	Poco frecuentes	somnolencia, reacciones vasovagales (en respuesta a las inyecciones)
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	aumento de amilasa pancreática ²
	Frecuentes	náuseas, vómitos, dolor abdominal ³ , flatulencia, diarrea, malestar abdominal ² , sequedad de boca ² , aumento de lipasa ²
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	hepatotoxicidad
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	exantema ⁴
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Frecuentes	mialgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Muy frecuentes	reacciones en el lugar de la inyección (dolor y molestias, nódulo, induración), pirexia ⁵
	Frecuentes	reacciones en el lugar de la inyección (hinchazón, eritema, prurito, equimosis, calor, hematoma), cansancio, astenia, malestar
	Poco frecuentes	reacciones en el lugar de la inyección (celulitis, absceso, anestesia, hemorragia, cambio de color)
Exploraciones complementarias	Frecuentes	aumento de peso
	Poco frecuentes	aumento de las transaminasas, aumento de la bilirrubina en sangre

¹ La frecuencia de las RA identificadas se basa en todos los casos notificados de los acontecimientos y no se limitan a los considerados como al menos potencialmente relacionados por el investigador.

² Otras reacciones adversas observadas con rilpivirina oral en otros estudios.

³ Dolor abdominal engloba los siguientes términos preferentes MedDRA: dolor abdominal, dolor abdominal superior.

⁴ Exantema engloba los siguientes términos preferentes MedDRA: exantema, exantema eritematoso, exantema generalizado, exantema macular, exantema maculopapular, exantema morbiliforme, exantema papular, exantema prurítico.

⁵ Pirexia engloba los siguientes términos preferentes MedDRA: pirexia, sensación febril, aumento de la temperatura corporal. La mayoría de los episodios de pirexia se notificaron en la primera semana tras las inyecciones.

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

Descripción de algunas reacciones adversas

Reacciones en el lugar de la inyección (RLI) localizadas

Hasta el 1 % de los sujetos abandonaron el tratamiento con rilpivirina y cabotegravir inyectables a causa de RLI.

En general, las reacciones en el lugar de la inyección fueron leves (Grado 1, 70 %-75 % de los sujetos) o moderadas (Grado 2, 27 %-36 % de los sujetos). El 3-4 % de sujetos experimentó RLI graves (Grado 3). La mediana de la duración de los episodios de RLI fue de 3 días. El porcentaje de sujetos que notificaron RLI disminuyó con el tiempo.

Aumento de peso

En la semana 48, los sujetos de los estudios de fase 3 FLAIR y ATLAS, tratados con rilpivirina más cabotegravir, aumentaron de peso una mediana de 1,5 kg; los sujetos que continuaron con el tratamiento antirretroviral (TAR) anterior aumentaron de peso una mediana de 1,0 kg (análisis agrupado).

En los estudios FLAIR y ATLAS, la mediana del aumento de peso en los grupos de rilpivirina más cabotegravir fue de 1,3 kg y 1,8 kg, respectivamente, frente a 1,5 kg y 0,3 kg en los grupos de TAR.

En la semana 48 del estudio ATLAS-2M, la mediana del aumento de peso en los grupos de dosis mensual y cada dos meses de rilpivirina+cabotegravir fue de 1,0 kg.

Cambios en los análisis bioquímicos

Durante los estudios clínicos se observó aumento de las transaminasas (ALT/AST) en los sujetos tratados con rilpivirina más cabotegravir. Este aumento se atribuyó principalmente a hepatitis viral aguda. Algunos sujetos en tratamiento con rilpivirina oral más cabotegravir oral presentaron aumento de las transaminasas que se atribuyó a sospecha de hepatotoxicidad relacionada con el tratamiento; estos cambios fueron reversibles al suspender el tratamiento.

Se observó un pequeño incremento, sin progresión, de la bilirrubina total (sin ictericia clínica) durante el tratamiento con rilpivirina más cabotegravir. Estos cambios no se consideraron clínicamente relevantes, ya que probablemente reflejan la competición entre el cabotegravir y la bilirrubina no conjugada por una vía de eliminación común (UGT1A1).

Se observaron niveles elevados de lipasas durante los ensayos clínicos con rilpivirina más cabotegravir. Los aumentos de lipasa de Grado 3 y 4 ocurrieron con mayor incidencia con rilpivirina más cabotegravir en comparación con TAR. Estas elevaciones fueron generalmente asintomáticas y no dieron lugar a la interrupción de rilpivirina más cabotegravir. En el estudio ATLAS-2M se notificó un caso de pancreatitis mortal con lipasa de Grado 4 y factores de confusión (incluidos antecedentes de pancreatitis) en el que no se pudo descartar la causalidad con el régimen de inyección.

Población pediátrica

Sobre la base de los datos de los análisis de la semana 16 (Cohorte 1; n=25) y de la semana 24 (Cohorte 2; n=144) del estudio MOCHA (IMPAACT 2017), no se identificaron nuevos problemas de seguridad en los adolescentes (con una edad de 12 años en adelante y con un peso de 35 kg o más) en comparación con el perfil de seguridad establecido en adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9 Sobredosis

Actualmente, la experiencia en relación con la sobredosis de rilpivirina es limitada. En caso de sobredosis, se debe instaurar tratamiento de soporte clínicamente indicado, con vigilancia de las constantes vitales y el ECG (intervalo QT), si fuera necesario. Dado que rilpivirina presenta una gran afinidad por las proteínas plasmáticas, no es probable que la diálisis logre la eliminación de cantidades significativas del principio activo.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antivirales para uso sistémico, inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósido, código ATC: J05AG05.

Mecanismo de acción

Rilpivirina es un ITINN diarilpirimidínico del VIH-1. La actividad de rilpivirina está mediada por la inhibición no competitiva de la transcriptasa inversa (TI) del VIH-1. Rilpivirina no inhibe las polimerasas α , β y γ del ADN celular humano.

Actividad antiviral *in vitro*

Rilpivirina mostró actividad frente a muestras de laboratorio de cepas salvajes (*wild-type*) del VIH-1 en una línea de linfocitos T plenamente infectada con una mediana de CE_{50} para el VIH-1/IIIB de 0,73 nM (0,27 ng/ml). Aunque rilpivirina mostró una actividad *in vitro* limitada frente al VIH-2 con valores de CE_{50} comprendidos entre 2 510 y 10 830 nM (920 a 3 970 ng/ml), no se recomienda el tratamiento de la infección por el VIH-2 con rilpivirina al no disponerse de datos clínicos.

Rilpivirina también mostró actividad antiviral contra una amplia variedad de cepas primarias del VIH-1 del grupo M (subtipos A, B, C, D, F, G, H) con valores de CE_{50} comprendidos entre 0,07 y 1,01 nM (0,03 a 0,37 ng/ml) y contra cepas primarias del grupo O con valores de CE_{50} que oscilaron entre 2,88 y 8,45 nM (1,06 a 3,10 ng/ml).

Resistencia

Teniendo en cuenta todos los datos disponibles *in vitro* e *in vivo* obtenidos con rilpivirina oral en pacientes sin tratamiento previo, las siguientes mutaciones asociadas a resistencia pueden afectar a la actividad de la rilpivirina si están presentes a nivel basal: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, M230L y la combinación de L100I y K103N.

En cultivo celular

Se seleccionaron cepas resistentes a rilpivirina en cultivos celulares a partir de cepas salvajes (*wild-type*) de VIH-1 de diferentes orígenes y subtipos, así como VIH-1 resistente a los ITINN. Las mutaciones asociadas a resistencia más frecuentes que aparecieron fueron L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C y M230I.

Adultos con supresión viral

El número de sujetos que cumplió los criterios de fracaso virológico confirmado (FVC) fue bajo en los estudios de fase 3 agrupados ATLAS y FLAIR. Se observaron 7 FVC con rilpivirina más cabotegravir (7/591, 1,2 %) y 7 FVC con el tratamiento antirretroviral actual (7/591, 1,2 %) hasta la semana 48. En el análisis agrupado del grupo de rilpivirina más cabotegravir, 5/591 (0,8 %) sujetos desarrollaron resistencia: 5/591 (0,8 %) y 4/591 (0,7 %) con mutaciones asociadas a resistencia a la rilpivirina. (K101E [n=1], E138A/E/K/T [n=1], E138A [n=1] o E138K [n=2]) y/o al cabotegravir (G140R [n=1], Q148R [n=2] o N155H [n=1]), respectivamente. Los 4 FVC con cabotegravir más rilpivirina del FLAIR tenían VIH-1 subtipo A1 (n=3) o AG (n=1). Un FVC del FLAIR no llegó a recibir ninguna inyección. Los 3 FVC con cabotegravir más rilpivirina del ATLAS tenían VIH-1 subtipo A, A1, o AG. En 2 de estos 3 FVC, las mutaciones asociadas a la resistencia a la rilpivirina observadas en el momento del fracaso también se observaron a nivel basal en el ADN de VIH-1 de PBMC.

En el estudio ATLAS-2M, 10 sujetos cumplían los criterios de FVC hasta la semana 48: 8/522 (1,5 %) en el 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 resistencia a la rilpivirina (E138A [n=1], E138K [n=1], K101E [n=2] o Y188L [n=1]) y/o al cabotegravir (Q148R

[n=3] o N155H [n=4]), respectivamente. En el grupo de C4S, 2/523 (0,4 %) desarrollaron resistencia: 1/523 (0,2 %) y 2/523 (0,4 %) presentaron mutaciones asociadas a resistencia a rilpivirina (K101E [n=1], M230L [n=1]) y/o cabotegravir (E138K [n=1], Q148R [n=1] o N155H [n=1]), respectivamente. A nivel basal, en el grupo de C8S, 5 sujetos tenían mutaciones asociadas a la resistencia a la rilpivirina y 1 de esos sujetos portaba una mutación asociada a resistencia al cabotegravir. Ninguno de los sujetos del grupo de C4S tenía ninguna mutación asociada a la resistencia a la rilpivirina o al cabotegravir a nivel basal. Los 10 FVC con cabotegravir más rilpivirina del ATLAS-2M tenían VIH-1 subtipo A (n=1), A1 (n=2), B (n=4), C (n=2) o Complejo (n=1).

Resistencia cruzada

Virus con mutaciones de resistencia a los ITINN

Entre un conjunto de 67 cepas de laboratorio recombinantes del VIH-1 con una mutación en las posiciones RT asociadas a resistencia a los ITINN, incluidas las más frecuentes K103N e Y181C, rilpivirina mostró actividad antiviral frente a 64 (96 %) de estas cepas. Las únicas mutaciones asociadas a resistencia que se asociaron a una pérdida de sensibilidad a rilpivirina fueron: K101P, Y181I e Y181V. La presencia de K103N, por sí misma, no produjo una reducción en la sensibilidad a rilpivirina, sin embargo, la combinación de K103N y L100I resultó en una reducción de 7 veces la sensibilidad a rilpivirina.

Cepas clínicas recombinantes

Rilpivirina conservó la sensibilidad (fold change $\leq$ punto de corte biológico) en el 62 % de 4 786 cepas clínicas recombinantes del VIH-1 resistentes a efavirenz y/o a nevirapina.

Adultos con supresión viral

En el análisis de la semana 48 de los estudios de fase 3 ATLAS y FLAIR, 5/7 FVC mostraban resistencia fenotípica a rilpivirina en el momento del fracaso. En estos 5 pacientes se observó resistencia cruzada fenotípica a efavirenz (n=4), etravirina (n=3) y nevirapina (n=4).

Efectos en el electrocardiograma

No se demostró ningún efecto sobre el intervalo QTcF de la rilpivirina oral a la dosis recomendada de 25 mg una vez al día en un ensayo aleatorizado, cruzado, controlado con placebo y con tratamiento activo (moxifloxacino 400 mg una vez al día), realizado en 60 adultos sanos, mediante 13 mediciones durante 24 horas en estado estacionario. La concentración plasmática de rilpivirina tras las inyecciones de REKAMBYS es comparable a la observada durante el tratamiento con rilpivirina oral a la dosis de 25 mg al día. REKAMBYS a la dosis recomendada de 600 mg mensual o 900 mg cada 2 meses no se asocia a un efecto clínicamente relevante en el QTc.

Cuando se estudiaron dosis supra-terapéuticas de 75 mg una vez al día y de 300 mg una vez al día de rilpivirina en adultos sanos, las diferencias medias máximas ajustadas en el tiempo (límite de confianza superior del 95 %) en el intervalo QTcF con respecto al placebo tras la corrección por el valor basal fueron de 10,7 (15,3) y 23,3 (28,4) ms, respectivamente.

La administración en estado estacionario de rilpivirina oral en dosis de 75 mg una vez al día y 300 mg una vez al día produjo una $C_{\text{máx}}$ media unas 4,4 veces y 11,6 veces, respectivamente, mayor que la $C_{\text{máx}}$ media en estado estacionario observada con la dosis recomendada de 600 mg una vez al mes de REKAMBYS.

La administración en estado estacionario de rilpivirina oral 75 mg una vez al día y 300 mg una vez al día produjo una $C_{\text{máx}}$ media unas 4,1 y 10,7 veces, respectivamente, mayor que la $C_{\text{máx}}$ media en estado estacionario observada con la dosis recomendada de 900 mg cada 2 meses de REKAMBYS.

Eficacia clínica y seguridad

Adultos

Administración mensual

La eficacia de REKAMBYS más cabotegravir inyectable se ha evaluado en dos estudios de fase 3 aleatorizados, multicéntricos, abiertos, con control activo, de grupos paralelos y de no inferioridad FLAIR (201584) y ATLAS (201585). El análisis de la variable primaria se realizó después de que todos los sujetos completaran la visita de la semana 48 o abandonaran el estudio prematuramente.

Pacientes virológicamente suprimidos (con tratamiento basado en dolutegravir previo durante 20 semanas)

En el estudio FLAIR se trató a 629 sujetos infectados por el VIH-1, sin tratamiento antirretroviral (TAR) previo, con un régimen que contenía el INI dolutegravir durante 20 semanas (dolutegravir/abacavir/lamivudina o dolutegravir + otros 2 inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa si los sujetos eran HLA-B*5701 positivos). Después se aleatorizó (1:1) a los sujetos virológicamente suprimidos (ARN del VIH-1 < 50 copias por ml, n=566) para recibir un régimen de rilpivirina más cabotegravir o para continuar con el TAR. Los sujetos aleatorizados para recibir el régimen de rilpivirina más cabotegravir iniciaron el tratamiento de dosificación inicial oral con un comprimido de cabotegravir (30 mg) más un comprimido de rilpivirina (25 mg) una vez al día durante al menos 4 semanas, seguido del tratamiento con cabotegravir inyectable (mes 1: inyección de 600 mg, a partir del mes 2: inyección de 400 mg) más rilpivirina inyectable (mes 1: inyección de 900 mg, a partir del mes 2: inyección de 600 mg) durante todos los meses hasta 96 semanas.

Pacientes virológicamente suprimidos (estables con el TAR previo durante al menos 6 meses)

En el estudio ATLAS se aleatorizó (1:1) a 616 sujetos infectados por el VIH-1, tratados anteriormente con TAR, virológicamente suprimidos (durante al menos 6 meses) (ARN del VIH-1 < 50 copias por ml) y se les administró o bien un régimen de rilpivirina más cabotegravir o continuaron con el TAR. Los sujetos aleatorizados para recibir el régimen de rilpivirina más cabotegravir iniciaron el tratamiento de dosificación inicial oral con un comprimido de cabotegravir (30 mg) más un comprimido de rilpivirina (25 mg) una vez al día durante al menos 4 semanas, seguido del tratamiento con cabotegravir inyectable (mes 1: inyección de 600 mg, a partir del mes 2: inyección de 400 mg) más rilpivirina inyectable (mes 1: inyección de 900 mg, a partir del mes 2: inyección de 600 mg) todos los meses durante 44 semanas más. En el estudio ATLAS, el 50 %, el 17 % y el 33 % de los sujetos habían recibido un ITNN, un IP o un INI (respectivamente) como tercer agente basal de tratamiento antes de la aleatorización y el porcentaje era similar entre los grupos de tratamiento.

Estudios de Fase 3 agrupados

A nivel basal, en el análisis agrupado, la mediana de la edad de los sujetos fue de 38 años, el 27 % eran mujeres, el 27 % no caucásicos, el 1 % eran ≥ 65 años y el 7 % tenía un nivel de linfocitos CD4+ inferior a 350 células por mm³ en el grupo de rilpivirina más cabotegravir; estas características eran similares entre los grupos de tratamiento.

La variable primaria de ambos estudios fue la proporción de sujetos con ARN del VIH-1 ≥ 50 copias/ml en plasma en la semana 48 (algoritmo snapshot para la población ITT-E).

En un análisis agrupado de los dos estudios de fase 3, rilpivirina más cabotegravir fue no inferior a TAR en términos de proporción de sujetos con ARN del VIH-1 ≥ 50 c/ml en plasma (1,9 % y 1,7 %, respectivamente) en la semana 48. La diferencia ajustada entre tratamiento con rilpivirina más cabotegravir y con el TAR (0,2; IC del 95 %: -1,4, 1,7) cumplió el criterio de no inferioridad (límite superior del IC del 95 % inferior al 4 %) [ver Tabla 8].

En la Tabla 8 y la Tabla 9 se muestran la variable primaria y otras variables en la semana 48, como los factores basales más importantes, y los datos agrupados de los estudios FLAIR y ATLAS.

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

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

* Ajustada por factores de estratificación basal

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

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

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

Factores a nivel basal		Datos agrupados de FLAIR y ATLAS	
		RPV+CAB N = 591 n/N (%)	TAR N = 591 n/N (%)
CD4+ a nivel basal (células/mm³)	< 350	0/42	2/54 (3,7)
	≥ 350 a < 500	5/120 (4,2)	0/117
	≥ 500	6/429 (1,4)	8/420 (1,9)
Sexo	Hombre	6/429 (1,4)	9/423 (2,1)
	Mujer	5/162 (3,1)	1/168 (0,6)
Raza	Caucásica	9/430 (2,1)	7/408 (1,7)
	Negra/afroamericana	2/109 (1,8)	3/133 (2,3)
	Asiática/otra	0/52	0/48
IMC	< 30 kg/m ²	6/491 (1,2)	8/488 (1,6)
	≥ 30 kg/m ²	5/100 (5,0)	2/103 (1,9)

Edad (años)	< 50	9/492 (1,8)	8/466 (1,7)
	≥ 50	2/99 (2,0)	2/125 (1,6)
Tratamiento antiviral basal en la aleatorización	IP	1/51 (2,0)	0/54
	INI	6/385 (1,6)	9/382 (2,4)
	INNRT	4/155 (2,6)	1/155 (0,6)

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

En los estudios FLAIR y ATLAS, las diferencias entre los tratamientos fueron similares en todas las características basales (recuento de CD4+ sexo, edad, raza, IMC, tratamiento 3^{er} agente basal).

Semana 96 del estudio FLAIR

En el estudio FLAIR, los resultados en la semana 96 se mantuvieron consecuentes con los resultados en la semana 48. La proporción de sujetos con ARN del VIH-1 ≥ 50 c/ml en plasma en los grupos de rilpivirina más cabotegravir (n=283) y de TAR (n=283) fue del 3,2 % y el 3,2 %, respectivamente (diferencia ajustada entre el tratamiento con rilpivirina más cabotegravir y con TAR [0,0; IC del 95 %: -2,9, 2,9]). La proporción de sujetos con ARN del VIH-1 < 50 c/ml en plasma en los grupos de rilpivirina más cabotegravir y de TAR fue del 87 % y el 89 %, respectivamente (diferencia ajustada entre el tratamiento con rilpivirina más cabotegravir y con TAR [-2,8; IC del 95 %: -8,2, 2,5]).

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

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

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

Dosis cada dos meses

Pacientes virológicamente suprimidos (estables con el TAR previo durante al menos 6 meses)

La eficacia y seguridad de rilpivirina inyectable administrada cada 2 meses se ha evaluado en un estudio de fase 3b aleatorizado, multicéntrico, abierto, de grupos paralelos y no inferioridad, el ATLAS-2M (207966). El análisis de la variable primaria se realizó después de que todos los sujetos completaran la visita de la semana 48 o abandonaran el estudio prematuramente.

En el ATLAS-2M, se aleatorizó (1:1) a 1 045 pacientes infectados por el VIH-1, previamente tratados con TAR y en supresión viral y se les administró un régimen de rilpivirina más cabotegravir inyectable cada 2 meses o cada mes. A los sujetos que inicialmente no estaban siendo tratados con cabotegravir/rilpivirina se les administró tratamiento de dosificación inicial oral que comprendía un comprimido de rilpivirina (25 mg) más un comprimido de cabotegravir (30 mg) al día, durante al menos 4 semanas. Los sujetos aleatorizados a inyecciones mensuales de rilpivirina (mes 1: inyección de 900 mg, a partir del mes 2: inyección de 600 mg) y de cabotegravir (mes 1: inyección de 600 mg, a partir del mes 2: inyección de 400 mg) recibieron el tratamiento durante 44 semanas más. Los sujetos aleatorizados a inyecciones cada dos meses de rilpivirina (inyección de 900 mg los meses 1, 2, 4 y cada 2 meses posteriormente) y de cabotegravir (inyección de 600 mg los meses 1, 2, 4 y cada 2 meses posteriormente) recibieron tratamiento durante otras 44 semanas más. Antes de la aleatorización, el

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

A nivel basal, la mediana de la edad de los sujetos fue de 42 años, el 27 % eran mujeres, el 27 % no caucásicos, el 4 % eran ≥ 65 años y el 6 % tenía un nivel de linfocitos CD4+ inferior a 350 células por mm³; estas características eran similares entre los grupos de tratamiento.

La variable primaria del ATLAS-2M fue la proporción de sujetos con ARN del VIH-1 ≥ 50 c/ml en plasma en la semana 48 (algoritmo snapshot para la población ITT-E).

En el ATLAS-2M, rilpivirina más cabotegravir administrados cada 2 meses fue no inferior a cabotegravir más rilpivirina administrados una vez al mes en términos de proporción de sujetos con ARN del VIH-1 ≥ 50 c/ml en plasma (1,7 % y 1,0 %, respectivamente) en la semana 48. La diferencia ajustada entre los tratamientos de cabotegravir más rilpivirina administrados cada 2 meses y una vez al mes (0,8; IC del 95 %: -0,6, 2,2) cumplió el criterio de no inferioridad (límite superior del IC del 95 % inferior al 4 %).

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

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

* Ajustada por factores de estratificación basal

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

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

Tabla 11 Proporción de sujetos del ATLAS-2M con ARN del VIH-1 ≥ 50 copias/ml en plasma en la semana 48 en función de factores clave a nivel basal (resultados por Snapshot).

Factores basales		Número con ARN del VIH-1 ≥ 50 c/ml/Número total evaluado (%)	
		Administración cada 2 meses (C8S)	Administración una vez al mes (C4S)
Número de linfocitos CD4+ basales (células/mm³)	< 350	1/35 (2,9)	1/27 (3,7)
	350 a < 500	1/96 (1,0)	0/89
	≥ 500	7/391 (1,8)	4/407 (1,0)
Sexo	Hombre	4/385 (1,0)	5/380 (1,3)
	Mujer	5/137 (3,5)	0/143
Raza	Caucásica	5/370 (1,4)	5/393 (1,3)
	No caucásica	4/152 (2,6)	0/130
	Negra/afroamericana	4/101 (4,0)	0/90

	No negra/afroamericana	5/421 (1,2)	5/421 (1,2)
IMC	< 30 kg/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 entre los tratamientos en términos de la variable primaria en todas las características basales (recuento de linfocitos CD4+, sexo, raza, IMC, edad y exposición previa a cabotegravir/rilpivirina) no fueron de trascendencia clínica.

Los resultados de eficacia en la semana 96 están en consonancia con los resultados de la variable primaria en la semana 48. El régimen de rilpivirina más cabotegravir inyectable administrado cada 2 meses es no inferior al régimen de rilpivirina más cabotegravir administrado una vez al mes. La proporción de sujetos con ARN del VIH-1 ≥ 50 c/ml en plasma en la semana 96 en la administración cada 2 meses de rilpivirina más cabotegravir (n=522) y la administración una vez al mes de rilpivirina más cabotegravir (n=523) fue del 2,1 % y 1,1 %, respectivamente (diferencia entre tratamientos ajustada entre la administración cada 2 meses y la administración una vez al mes de rilpivirina más cabotegravir [1,0; IC del 95 %: -0,6, 2,5]). La proporción de sujetos con ARN del VIH-1 < 50 c/ml en plasma en la semana 96 en la administración cada 2 meses de rilpivirina más cabotegravir y en la administración una vez al mes de rilpivirina más cabotegravir fue del 91 % y 90,2 %, respectivamente (diferencia entre tratamientos ajustada entre la administración cada 2 meses y la administración una vez al mes de rilpivirina más cabotegravir [0,8; IC del 95 %: -2,8, 4,3]).

Los resultados de eficacia en la semana 152 están en consonancia con los resultados de la variable primaria en las semanas 48 y 96. El régimen de rilpivirina más cabotegravir inyectable administrado cada 2 meses es no inferior al régimen de rilpivirina más cabotegravir administrado una vez al mes. En un análisis por ITT, la proporción de sujetos con ARN del VIH-1 ≥ 50 c/ml en plasma en la semana 152 en la administración cada 2 meses de rilpivirina más cabotegravir (n=522) y la administración una vez al mes de rilpivirina más cabotegravir (n=523) fue del 2,7 % y 1,0 %, respectivamente (diferencia entre tratamientos ajustada entre la administración cada 2 meses y la administración una vez al mes de rilpivirina más cabotegravir [1,7; IC del 95 %: 0,1, 3,3]). En un análisis por ITT, la proporción de sujetos con ARN del VIH-1 < 50 c/ml en plasma en la semana 152 en la administración cada 2 meses de rilpivirina más cabotegravir y en la administración una vez al mes de rilpivirina más cabotegravir fue del 87 % y 86 %, respectivamente (diferencia entre tratamientos ajustada entre la administración cada 2 meses y la administración una vez al mes de rilpivirina más cabotegravir [1,5; IC del 95 %: -2,6, 5,6]).

Análisis post hoc

En análisis multivariantes de estudios de Fase 3 agrupados (ATLAS hasta 96 semanas, FLAIR hasta 124 semanas, ATLAS-2M hasta 152 semanas) se examinó la influencia de varios factores sobre el riesgo de FVC. En el análisis de factores basales (AFB) se examinaron las características víricas y de los participantes a nivel basal y el régimen de administración; y el análisis multivariante (AMV) incluyó los factores basales e incorporó las concentraciones plasmáticas de fármaco previstas después del nivel basal en el FVC usando modelos de regresión con un procedimiento de selección de variables. Tras un total de 4 291 persona-años, la tasa de incidencia de FVC sin ajustar fue del 0,54 por 100 persona-años; se notificaron 23 FVC (el 1,4 % de los 1 651 sujetos en estos estudios).

El AFB demostró mutaciones asociadas a resistencia a rilpivirina (razón de tasas de incidencia [IRR]=21,65, $p<0,0001$), subtipo de VIH-1 A6/A1 (IRR=12,87, $p<0,0001$) e índice de masa corporal (IRR=1,09 por aumento de 1 unidad, $p=0,04$; IRR=3,97 de ≥ 30 kg/m², $p=0,01$) que se asociaron con FVC. Otras variables como la administración C4S o C8S, el sexo femenino u otras mutaciones

asociadas a resistencia a CAB/INI no se asociaron significativamente al FVC. Una combinación de al menos 2 de los siguientes factores clave a nivel basal se asoció a un incremento del riesgo de FVC: mutaciones asociadas a resistencia a rilpivirina, VIH-1 subtipo A6/A1 o IMC ≥ 30 kg/m² (Tabla 12).

Tabla 12 Resultados virológicos por presencia a nivel basal de factores clave: mutaciones a resistencia a rilpivirina, VIH-1 subtipo A6/A1¹ e IMC ≥ 30 kg/m²

Factores a nivel basal (número)	Éxito virológico ²	Fracaso virológico confirmado (%) ³
0	844/970 (87,0)	4/970 (0,4)
1	343/404 (84,9)	8/404 (2,0) ⁴
≥ 2	44/57 (77,2)	11/57 (19,3) ⁵
TOTAL (Intervalo de confianza del 95 %)	1 231/1 431 (86/0) (84,1 %, 87,8 %)	23/1 431 (1,6) ⁶ (1,0 %, 2,4 %)

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

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

³ Se define como dos mediciones consecutivas de ARN de VIH ≥ 200 copias/ml.

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

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

⁶ Conjunto de datos del análisis con todas las covariables disponibles para los factores basales (de un total de 1 651 sujetos).

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

Puentes orales con otros TAR

En un análisis retrospectivo de los datos agrupados de 3 estudios clínicos (FLAIR, ATLAS-2M y LATTE-2/estudio 200056), se incluyeron 29 sujetos que recibieron un puente oral durante una mediana de 59 días (percentil 25 y 75: 53-135) con un TAR distinto de rilpivirina más cabotegravir (puente oral alternativo) durante el tratamiento con rilpivirina más cabotegravir de acción prolongada (AP) en inyecciones intramusculares (IM). La mediana de edad de los sujetos fue de 32 años, el 14 % eran mujeres, el 31 % no eran blancos, el 97 % recibió un régimen basado en un INI para el puente oral alternativo, el 41 % recibió un ITIN como parte de su régimen de puente oral alternativo (incluyendo rilpivirina en 11/12 casos) y el 62 % recibió un ITIAN. Tres sujetos se retiraron durante el puente oral o poco después del puente oral por motivos no relacionados con la seguridad. La mayoría (≥ 96 %) de los sujetos mantuvo la supresión virológica (ARN del VIH-1 en plasma <50 c/ml). Durante el puente con el puente oral alternativo y durante el período posterior al puente oral alternativo (hasta 2 inyecciones de rilpivirina 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 seguridad, la aceptabilidad, la tolerabilidad y la farmacocinética de rilpivirina más cabotegravir se han evaluado en un estudio de fase I/II multicéntrico, abierto, no comparativo en curso, MOCHA (IMPAACT 2017).

En la Cohorte 2 de este estudio, 144 adolescentes virológicamente suprimidos interrumpieron su tratamiento antirretroviral (TAR) combinado previo al estudio y recibieron un comprimido de 25 mg de rilpivirina y un comprimido de 30 mg de cabotegravir una vez al día durante un mínimo de 4 semanas, seguido de inyecciones IM de rilpivirina cada 2 meses (meses 1 y 2: inyección de 900 mg,

y después una inyección de 900 mg cada 2 meses) e inyecciones IM de cabotegravir (meses 1 y 2: inyecciones de 600 mg, y después una inyección de 600 mg cada 2 meses).

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

La actividad antiviral se evaluó como objetivo secundario, y 139 de los 144 participantes (96,5 % [algoritmo resumen]) seguían virológicamente suprimidos (valor de ARN de VIH-1 en plasma <50 c/ml) en la semana 24.

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con rilpivirina inyectable en uno o más grupos de la población pediátrica para el tratamiento de la infección por VIH-1 (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas poblacionales de rilpivirina se han evaluado en adultos sanos e infectados por el VIH-1.

Tabla 13 Parámetros farmacocinéticos de rilpivirina tras la administración oral una vez al día y después de las inyecciones intramusculares de rilpivirina de inicio y administradas una vez al mes o cada dos meses en adultos

Fase de administración	Posología	Media geométrica (percentil 5; 95)		
		AUC _(0-tau) ^b (ng•h/ml)	C _{máx} (ng/ml)	C _{tau} ^b (ng/ml)
Dosificación inicial oral ^c	25 mg oral una vez al día	2 083 (1 125; 3 748)	116 (49; 244)	79 (32; 177)
Inyección de inicio ^{a,d}	900 mg IM dosis de inicio	44 842 (21 712; 87 575)	144 (94; 221)	42 (22; 79)
Inyección mensual ^{a,e}	600 mg IM al mes	68 324 (39 042; 118 111)	121 (68; 210)	86 (50; 147)
Inyección cada dos meses ^{a,e}	900 mg IM cada 2 meses	132 450 (76 638; 221 783)	138 (81; 228)	69 (38; 119)

^a Basada en las estimaciones individuales post-hoc del modelo farmacocinético poblacional de rilpivirina IM (datos agrupados de los estudios FLAIR, ATLAS y ATLAS-2M).

^b tau es el tiempo entre administraciones: 24 horas para la administración oral; 1 o 2 meses para las inyecciones IM mensuales o cada dos meses.

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

^d Al administrarse con la dosificación inicial oral, la C_{máx} de la inyección de inicio refleja principalmente la administración oral, ya que la inyección de inicio se administró el mismo día que la última dosis oral. Al administrarse sin la dosificación inicial oral (inyección directa, n=110), se obtuvo una media geométrica (percentil 5 y 95) de C_{máx} (1 semana después de la inyección de inicio) para rilpivirina de 68,0 ng/ml (28; 220) y la C_{tau} de 49 ng/ml (18; 138).

^e Datos de la semana 48.

Absorción

Rilpivirina inyectable de liberación prolongada muestra una cinética limitada por la velocidad de absorción (es decir, farmacocinética flip-flop) debida a la lenta absorción desde el glúteo a la circulación sistémica que produce una concentración plasmática de rilpivirina sostenida.

Tras una única dosis intramuscular, la concentración plasmática de rilpivirina se detecta desde el primer día y aumenta gradualmente hasta alcanzar la concentración plasmática máxima después de una mediana de 3-4 días. La rilpivirina se ha detectado en plasma hasta 52 semanas o más después de la administración de una única dosis de rilpivirina. Después de 1 año de inyecciones mensuales o cada

dos meses, se alcanza aproximadamente el 80 % de la exposición en estado estacionario de la farmacocinética de rilpivirina.

La exposición plasmática a rilpivirina aumenta de forma proporcional a la dosis, o ligeramente inferior, después de una o varias inyecciones IM de dosis de entre 300 y 1 200 mg.

Distribución

La rilpivirina se une aproximadamente en un 99,7 % a las proteínas plasmáticas *in vitro*, principalmente a la albúmina. Basándose en el análisis de la farmacocinética poblacional, se estimó que el volumen aparente del compartimiento central (V_c/F) habitual para la rilpivirina después de la administración IM era de 132 l, lo que refleja una distribución moderada a los tejidos periféricos.

Se ha detectado rilpivirina en el líquido cefalorraquídeo (LCR). En los sujetos infectados por el VIH-1 tratados con un régimen de rilpivirina inyectable más cabotegravir inyectable, la mediana del cociente entre la concentración de rilpivirina en el LCR y en plasma (n=16) era de 1,07 a 1,32 % (intervalo: no cuantificable a 1,69 %). En consonancia con las concentraciones terapéuticas de rilpivirina en el LCR, el ARN del VIH-1 en el LCR (n=16) era < 50 c/ml en el 100 % de los sujetos y < 2 c/ml en 15/16 (94 %) sujetos. En el mismo punto temporal, el ARN del VIH-1 (n=18) en plasma era < 50 c/ml en el 100 % de los sujetos y < 2 c/ml en 12/18 (66,7 %) sujetos.

Biotransformación

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

Eliminación

La semivida aparente media de rilpivirina tras la administración de rilpivirina está limitada por la velocidad de absorción y se estimó que era de 13-28 semanas.

Se estimó que el aclaramiento plasmático aparente (CL/F) de rilpivirina era de 5,08 l/h.

Tras la administración oral de dosis únicas de ¹⁴C-rilpivirina, se recuperó en las heces y la orina un promedio del 85 % y el 6,1 % de la radiactividad, respectivamente. En las heces, se detectó un promedio del 25 % de la dosis administrada de rilpivirina intacta. En la orina se detectaron únicamente trazas de rilpivirina intacta (< 1 % de la dosis).

Poblaciones de pacientes especiales

Sexo

No se han observado diferencias clínicamente relevantes sobre la exposición a rilpivirina tras la administración intramuscular (IM) entre varones y mujeres.

Raza

No se ha observado que la raza afecte de forma clínicamente relevante sobre la exposición a rilpivirina tras la administración intramuscular.

IMC

No se ha observado que el IMC afecte de forma clínicamente relevante sobre la exposición a rilpivirina después de la administración intramuscular.

Pacientes de edad avanzada

No se ha observado que la edad afecte de forma clínicamente relevante a la exposición a rilpivirina después de la administración intramuscular. Los datos farmacocinéticos de rilpivirina en sujetos de > 65 años son limitados.

Insuficiencia renal

No se ha estudiado la farmacocinética de rilpivirina en pacientes con insuficiencia renal. La eliminación renal de rilpivirina es insignificante. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. En los pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal en etapa terminal, se debe utilizar rilpivirina con precaución, ya que la concentración plasmática puede aumentar debido a la alteración de la absorción, distribución y/o metabolismo del fármaco secundaria a la disfunción renal. La combinación de rilpivirina con un inhibidor potente del CYP3A únicamente se debe utilizar en pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal en etapa terminal si el beneficio es mayor que el riesgo. Rilpivirina presenta una gran afinidad por las proteínas plasmáticas, por lo que no es probable que la hemodiálisis o la diálisis peritoneal incrementen su eliminación de forma significativa (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática

Rilpivirina se metaboliza y elimina fundamentalmente por vía hepática. En un ensayo en el que se compararon 8 pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child Pugh) con 8 controles equiparados, y 8 pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child Pugh) con 8 controles equiparados, la exposición a dosis múltiples de rilpivirina fue un 47 % mayor en los pacientes con insuficiencia hepática leve y un 5 % mayor en aquellos con insuficiencia hepática moderada. Sin embargo, no se puede descartar que la exposición a rilpivirina farmacológicamente activa y sin unir a proteínas se vea significativamente aumentada en insuficiencia hepática moderada.

No se requiere ajuste de la dosis, pero se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada. No se ha estudiado rilpivirina en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). Por consiguiente, no se recomienda utilizar rilpivirina en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.2).

Coinfección por el virus de la hepatitis B y/o de la hepatitis C

El análisis de farmacocinética poblacional mostró que la infección simultánea por el virus de la hepatitis B y/o C no tuvo efectos clínicamente relevantes sobre la exposición a rilpivirina tras la administración oral de rilpivirina.

Pacientes pediátricos

La farmacocinética de rilpivirina no se ha establecido en niños menores de 12 años ni en adolescentes con un peso inferior a 35 kg con rilpivirina.

Adolescentes

Los análisis de farmacocinética poblacional no revelaron diferencias de relevancia clínica en la exposición entre los participantes adolescentes (de 12 años en adelante y con un peso de 35 kg o más) y los participantes adultos infectados y no infectados por el VIH-1. Por tanto, no se requiere ajuste de la dosis para los adolescentes que pesen ≥ 35 kg.

Tabla 14 Parámetros farmacocinéticos de rilpivirina tras la administración oral una vez al día y después de las inyecciones intramusculares de rilpivirina de inicio y administradas una vez al mes o cada dos meses en adolescentes (entre 12 y menos de 18 años y con un peso ≥ 35 kg)

Población	Fase de administración	Posología	Media geométrica (percentil 5; 95)		
			AUC _(0-tau) ^b (ng•h/ml)	C _{máx} (ng/ml)	C _{tau} ^b (ng/ml)
Adolescentes	Dosificación inicial oral ^c	25 mg oral una vez al día	2 389 (1 259; 4 414)	144 (81; 234)	76 (28; 184)
	Inyección de inicio ^{a,d}	900 mg IM dosis de inicio	35 259 (20 301; 63 047)	135 (86; 211)	37 (22; 59)
	Inyección mensual ^{a,e}	600 mg IM al mes	84 280 (49 444; 156 987)	146 (85; 269)	109 (65; 202)
	Inyección cada dos meses ^{a,f}	900 mg IM cada 2 meses	110 686 (78 480; 151 744)	108 (68; 164)	62 (45; 88)

-
- ^a Basada en las estimaciones individuales post-hoc del modelo farmacocinético poblacional de rilpivirina IM (MOCHA, IMPAACT 2017).
- ^b tau es el tiempo entre administraciones: 24 horas para la administración oral; 1 o 2 meses para las inyecciones IM mensuales o cada dos meses.
- ^c Los valores del parámetro FC OLI representan la situación de equilibrio.
- ^d Al administrarse con la dosificación inicial oral, la $C_{\text{máx}}$ 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; sin embargo, el valor del AUC_{tau} y la C_{tau} en la semana 4 reflejan la inyección inicial.
- ^e Inyección mensual: 11.^a inyección RPV LA IM (40-44 semanas después de la inyección de inicio).
- ^f Inyección cada 2 meses: 6.^a inyección RPV LA IM (36-44 semanas después de la inyección de inicio).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Todos los estudios se realizaron con rilpivirina para uso oral excepto los estudios de tolerancia local con rilpivirina inyectable.

Toxicidad a dosis repetidas

La toxicidad hepática asociada con la inducción de enzimas hepáticas se observó en roedores. En perros, se identificaron efectos como la colestasis.

Estudios de toxicología para la reproducción

Los estudios realizados en animales no muestran indicios de toxicidad embrionaria ni fetal relevante o efecto sobre la función reproductora. No hubo teratogenia con rilpivirina en ratas ni conejos. Las exposiciones embrionario fetal al nivel NOAEL (sin efectos adversos observados) en ratas y conejos fueron, respectivamente, ≥ 12 veces y ≥ 57 veces mayores que la exposición en seres humanos en la dosis diaria máxima recomendada en humanos de 25 mg una vez al día en pacientes infectados por el VIH-1, o en la dosis de 600 mg o 900 mg de rilpivirina suspensión inyectable de acción prolongada administrada por inyección intramuscular.

Carcinogénesis y mutagénesis

El potencial carcinogénico de rilpivirina oral se evaluó mediante la administración por sonda oral en ratones y ratas de hasta 104 semanas. Con las dosis más bajas evaluadas en los estudios de carcinogenicidad, las exposiciones sistémicas (basadas en el AUC) a rilpivirina fueron ≥ 17 veces (ratones) y ≥ 2 veces (ratas) mayores, en comparación con las observadas en seres humanos en la dosis máxima recomendada en humanos de 25 mg una vez al día en pacientes infectados por el VIH-1, o a la dosis de 600 mg o 900 mg de rilpivirina suspensión inyectable de acción prolongada administrada por inyección intramuscular. No se observó ninguna neoplasia relacionada con el fármaco en las ratas. En los ratones, rilpivirina mostró una relación positiva con neoplasias hepatocelulares en ambos sexos. Los resultados hepatocelulares observados en los ratones pueden ser específicos de los roedores.

Rilpivirina ha dado negativo en ausencia y presencia de un sistema de activación metabólica en el análisis de mutación inversa de Ames *in vitro* y en el análisis de clastogenia en células de linfoma de ratón *in vitro*. Rilpivirina no provocó lesiones cromosómicas en la prueba de micronúcleos de ratón *in vivo*.

Tolerancia local de rilpivirina

Después de la administración IM repetida a largo plazo de rilpivirina en perros y cerdos enanos, se observó eritema leve de corta duración (es decir, 1-4 días en los cerdos enanos) y depósitos blancos en el lugar de la inyección en la necropsia, acompañados de hinchazón y cambios en la coloración de los ganglios linfáticos drenantes. El examen al microscopio demostró infiltración de macrófagos y depósitos de eosinófilos en el lugar de la inyección. También se observó infiltración de macrófagos en los ganglios linfáticos drenantes/regionales. Se consideró que estos hallazgos eran una reacción al material depositado y no una manifestación de irritación local.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

poloxámero 338
ácido cítrico monohidratado (E330)
glucosa monohidrato
dihidrogenofosfato sódico monohidratado
hidróxido de sodio (E524) (para ajustar el pH y garantizar la isotonicidad)
agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no se debe mezclar con otros medicamentos o diluyentes.

6.3 Periodo de validez

3 años

Se ha demostrado estabilidad química y física en uso hasta 6 horas a 25 °C.

Una vez extraída la suspensión a la jeringa, la inyección se debe administrar lo antes posible, aunque se puede dejar en la jeringa hasta 2 horas. Si se superan las 2 horas, desechar el medicamento, la jeringa y la aguja.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).
No congelar.

Antes de la administración, el vial debe alcanzar la temperatura ambiente (sin superar 25 °C). El vial se puede dejar dentro de su embalaje a temperatura ambiente durante un máximo de 6 horas; no lo vuelva a meter en la nevera. Si no se ha utilizado en un plazo de 6 horas, el vial debe desecharse (consultar sección 6.3).

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio de tipo I.

Envase de 600 mg

Cada envase contiene un vial de vidrio transparente de 4 ml, con cierre elastomérico de butilo y sello de aluminio con tapón de plástico de tipo “flip-off”, 1 jeringa (graduación de 0,2 ml), 1 adaptador del vial y 1 aguja de inyección (calibre 23, 1½ pulgada).

Envase de 900 mg

Cada envase contiene un vial de vidrio transparente de 4 ml, con cierre elastomérico de butilo y sello de aluminio con tapón de plástico de tipo “flip-off”, 1 jeringa (graduación de 0,2 ml), 1 adaptador del vial y 1 aguja de inyección (calibre 23, 1½ pulgada).

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se debe realizar de acuerdo con la normativa local.

En el prospecto se incluyen instrucciones completas del uso y manejo de REKAMBYS (ver Instrucciones de uso).

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

600 mg: EU/1/20/1482/001
900 mg: EU/1/20/1482/002

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 17/diciembre/2020
Fecha de la última renovación:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

ANEXO II

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

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

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

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

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

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes Periódicos de Seguridad (IPs)

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

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

• Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

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

Se debe presentar un PGR actualizado:

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

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

Descripción	Fecha límite
El TAC llevará a cabo un estudio de cohorte prospectivo (estudio COMBINE-2) para recopilar datos de los pacientes con el fin de evaluar la eficacia clínica, la adherencia, la durabilidad y las interrupciones después de iniciar el régimen de acción prolongada con cabotegravir y rilpivirina. El estudio también controlará la resistencia y la respuesta a los regímenes antirretrovirales posteriores entre los pacientes que cambiaron del régimen de acción prolongada con cabotegravir y rilpivirina a otro régimen. El TAC enviará los resultados del estudio intermedio anualmente y los resultados finales del estudio para septiembre de 2026.	septiembre de 2026
El TAC llevará a cabo un estudio de utilización de medicamentos (DUS) de cinco años en el mundo real. Este estudio de cohorte observacional tendrá como objetivo comprender mejor la población de pacientes que reciben la inyección de acción prolongada de cabotegravir y / o regímenes que contienen la inyección de acción prolongada de rilpivirina en la práctica clínica habitual. El estudio evaluará los pautas de uso, la adherencia y la eficacia clínica poscomercialización de estos regímenes y controlará la resistencia en los fracasos virológicos para quienes se dispone de datos sobre pruebas de resistencia. El TAC enviará los resultados del estudio intermedio anualmente y los resultados finales del DUS antes de septiembre de 2027.	septiembre de 2027

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**EMBALAJE EXTERIOR – 600 mg****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

REKAMBYS 600 mg suspensión inyectable de liberación prolongada
rilpivirina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 600 mg de rilpivirina

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: poloxámero 338, ácido cítrico monohidratado, glucosa monohidrato, dihidrogenofosfato sódico monohidratado, hidróxido de sodio para ajustar el pH y garantizar la isotonicidad, agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Suspensión inyectable de liberación prolongada

Contenido:

1 vial

1 adaptador del vial

1 jeringa

1 aguja de inyección

2 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Para administración intramuscular.

Abrir aquí

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar a 2 °C – 8 °C. No congelar.

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

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

12. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1482/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE****17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO INTERMEDIO
LA TARJETA POSTERIOR (EN LA CAJA) – 600 mg**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

REKAMBYS 600 mg suspensión inyectable de liberación prolongada
rilpivirina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

2 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para administración intramuscular.

Lea las Instrucciones de uso antes de preparar REKAMBYS

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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

12. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1482/001

13. NÚMERO DE LOTE

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN
--

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

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

VIAL – 600 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

REKAMBYSS 600 mg suspensión inyectable de liberación prolongada
rilpivirina
IM

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

2 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR – 900 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

REKAMBYS 900 mg suspensión inyectable de liberación prolongada
rilpivirina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 900 mg de rilpivirina

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: poloxámero 338, ácido cítrico monohidratado, glucosa monohidrato, dihidrogenofosfato sódico monohidratado, hidróxido de sodio para ajustar el pH y garantizar la isotonicidad, agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Suspensión inyectable de liberación prolongada

Contenido:

1 vial

1 adaptador del vial

1 jeringa

1 aguja de inyección

3 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Para administración intramuscular.

Abrir aquí

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar a 2 °C – 8 °C. No congelar.

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

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

12. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1482/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE****17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO INTERMEDIO
LA TARJETA POSTERIOR (EN LA CAJA) – 900 mg**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

REKAMBYS 900 mg suspensión inyectable de liberación prolongada
rilpivirina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

3 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para administración intramuscular.

Lea las Instrucciones de uso antes de preparar REKAMBYS

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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

12. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1482/002

13. NÚMERO DE LOTE

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN
--

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

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

VIAL – 900 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

REKAMBYSS 900 mg suspensión inyectable de liberación prolongada
rilpivirina
IM

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

3 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente
REKAMBYS 600 mg suspensión inyectable de liberación prolongada
rilpivirina

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

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

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

Contenido del prospecto

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

1. Qué es REKAMBYS y para qué se utiliza

REKAMBYS contiene el principio activo rilpivirina. Forma parte de un grupo de medicamentos denominados inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINAN) que se emplean en el tratamiento del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1).

REKAMBYS actúa junto con otros medicamentos contra el VIH bloqueando la capacidad del virus para hacer más copias de sí mismo. REKAMBYS inyectable no cura la infección por el VIH, pero ayuda a reducir la cantidad de VIH en su cuerpo y la mantiene a un nivel bajo. Así frena el daño al sistema inmunitario y el desarrollo de infecciones y enfermedades asociadas al SIDA.

REKAMBYS siempre se administra con otro medicamento contra el VIH que se llama cabotegravir inyectable. Se administran juntos en adultos y adolescentes (de 12 años en adelante y con un peso de al menos 35 kg) cuya infección por el VIH-1 ya está controlada.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar REKAMBYS

No use REKAMBYS si es alérgico a rilpivirina o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

No use REKAMBYS si está tomando alguno de los medicamentos siguientes, ya que pueden afectar a la forma en la que REKAMBYS o los otros medicamentos actúan:

- carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína (medicamentos para tratar la epilepsia y prevenir las convulsiones)
- rifabutina, rifampicina, rifapentina (medicamentos para tratar infecciones bacterianas como la tuberculosis)
- dexametasona (un corticosteroide que se emplea para tratar diversas patologías, tales como la inflamación y las reacciones alérgicas) administrada en un ciclo de tratamiento por vía oral o inyectable
- productos que contienen Hierba de San Juan o Hipérico (*Hypericum perforatum*, una planta medicinal que se emplea para la depresión).

Si está tomando alguno de los medicamentos anteriores, consulte a su médico sobre las alternativas.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar REKAMBYS.

Informe a su médico sobre su situación

Revise los siguientes puntos e informe a su médico si se encuentra en alguno de los siguientes casos.

- Informe a su médico si tiene o ha tenido alguna vez **enfermedades del hígado**, incluidas la hepatitis B o la hepatitis C, o **enfermedades del riñón**. Su médico probablemente compruebe cómo de bien funcionan su hígado y riñones para decidir si puede usar REKAMBYS. Consulte los signos de daño hepático en la sección 4 de este prospecto “Efectos adversos poco frecuentes”.
- Informe a su médico inmediatamente si observa algún **síntoma de infección** (por ejemplo, fiebre, escalofríos, sudores). En algunos pacientes con VIH, puede ocurrir inflamación debido a infecciones previas poco después de iniciar el tratamiento contra el VIH. Se cree que estos síntomas se deben a la mejoría de la respuesta inmunitaria del organismo, lo que le permite combatir las infecciones presentes anteriormente pero que no habían manifestado síntomas evidentes.
- Informe inmediatamente a su médico si observa cualquier síntoma como por ejemplo debilidad muscular, debilidad que empieza en manos y pies y que asciende hacia el tronco del cuerpo, palpitaciones, temblor o hiperactividad. Esto se debe a trastornos autoinmunes (condiciones en las que el sistema inmunitario ataca por error tejido corporal sano) que también pueden ocurrir después de que usted haya empezado a tomar medicamentos para el tratamiento de su infección por VIH. Los trastornos autoinmunes pueden aparecer muchos meses después del inicio del tratamiento.
- Informe a su médico si está tomando algún medicamento que le hayan dicho que puede causar un latido irregular del corazón potencialmente mortal (*torsade de pointes*).

Reacciones a las inyecciones

Algunas personas han experimentado síntomas de reacciones posteriores a la inyección a los pocos minutos de recibir la inyección de rilpivirina. La mayoría de los síntomas se resolvieron unos minutos después de la inyección. Los síntomas de las reacciones posteriores a la inyección pueden incluir: dificultad para respirar, calambres estomacales, erupción, sudoración, entumecimiento de la boca, sensación de ansiedad, sensación de calor, sensación de mareo o de que se va a desvanecer (o a desmayar), cambios en la presión arterial y dolor (p. ej., espalda y pecho). Informe a su profesional sanitario si experimenta estos síntomas después de recibir sus inyecciones.

Es importante acudir puntualmente a las citas

Es importante que **acuda a sus citas programadas** para recibir REKAMBYS, para controlar su infección por el VIH y para evitar que la enfermedad empeore. No falte a ninguna de las visitas, es muy importante para que el tratamiento sea eficaz. Si no puede acudir a una visita programada, informe a su médico lo antes posible. Informe a su médico si está pensando dejar el tratamiento. Si la administración de REKAMBYS se retrasa, o si deja de recibir REKAMBYS, deberá tomar otros medicamentos para tratar la infección por el VIH y reducir el riesgo de que el virus se haga resistente, ya que los niveles de medicamento en su cuerpo serán demasiado bajos para tratar la infección por el VIH.

Niños

REKAMBYS no es para uso en niños menores de 12 años ni adolescentes que pesen menos de 35 kg, ya que no se ha estudiado en estos pacientes.

Otros medicamentos y REKAMBYS

Informe a su profesional sanitario si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Algunos medicamentos pueden afectar al nivel de REKAMBYS en sangre si los toma durante el tratamiento con REKAMBYS, o REKAMBYS puede afectar a la eficacia de los otros medicamentos.

REKAMBYs no debe administrarse con otros medicamentos (ver "No use REKAMBYs" en la sección 2).

El efecto de REKAMBYs o de otros medicamentos puede cambiar si usa REKAMBYs con cualquiera de los siguientes medicamentos:

- claritromicina, eritromicina (antibióticos)
- metadona (que se emplea para tratar el síndrome de abstinencia y la dependencia)

Si está tomando alguno de los anteriores, pregunte a su médico acerca de las alternativas.

Embarazo y lactancia

Informe a su médico inmediatamente si está embarazada o tiene intención de quedarse embarazada. Su médico valorará el beneficio y el riesgo, para usted y su bebé, del uso de REKAMBYs durante el embarazo. Si tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico previamente, ya que rilpivirina puede permanecer en el organismo hasta 4 años después de la última inyección de REKAMBYs.

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

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

Conducción y uso de máquinas

Algunos pacientes pueden sentir cansancio, mareo o somnolencia durante el tratamiento con REKAMBYs. No conduzca ni utilice máquinas si sufre cualquiera de estos efectos adversos.

REKAMBYs contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por 2 ml de inyección; esto es, esencialmente "exento de sodio".

3. Cómo se administra REKAMBYs

Un enfermero o médico le administrará REKAMBYs como una inyección en el músculo de la nalga (*inyección intramuscular, o IM*).

La inyección se le administrará **una vez al mes o una vez cada 2 meses**, junto con otro medicamento inyectable que se llama cabotegravir. Su médico le explicará con qué frecuencia se le administrará el medicamento.

Cuando comience el tratamiento con REKAMBYs, usted y su médico pueden decidir empezar con un tratamiento diario con un comprimido de 25 mg de rilpivirina tomado con una comida y un comprimido de 30 mg de cabotegravir durante un mes antes de su primera inyección de REKAMBYs. Esto se conoce como **dosificación inicial oral** - tomando los comprimidos antes de recibir las inyecciones de REKAMBYs y cabotegravir permitirá a su médico comprobar si estos medicamentos son adecuados para usted.

La otra opción es que usted y su médico pueden decidir comenzar directamente con las inyecciones de REKAMBYs.

Si le van a administrar REKAMBYs una vez al mes, su tratamiento será el siguiente:

Medicamento	Cuándo	
	Primera inyección	A partir de la segunda inyección, cada mes
Rilpivirina	Una inyección de 900 mg	Inyección de 600 mg cada mes

Cabotegravir	Una inyección de 600 mg	Inyección de 400 mg cada mes
--------------	-------------------------	------------------------------

Si le van a administrar REKAMBYS cada 2 meses, su tratamiento será el siguiente:

Medicamento	Cuándo	
	Primera y segunda inyección con un mes de diferencia	A partir de la tercera inyección, cada dos meses
Rilpivirina	Una inyección de 900 mg	Inyección de 900 mg, cada 2 meses
Cabotegravir	Una inyección de 600 mg	Inyección de 600 mg, cada 2 meses

Si omite una inyección de REKAMBYS

Es importante que acuda regularmente a sus citas programadas para recibir su inyección. Si no acude a una cita, póngase en contacto con su médico inmediatamente para concertar otra.

Informe a su médico si cree que no va a poder recibir la inyección de REKAMBYS en la fecha prevista. Su médico le puede recomendar que tome comprimidos hasta que le puedan administrar una inyección de REKAMBYS de nuevo.

Si le administran demasiado REKAMBYS

Un médico o enfermero le administrará este medicamento, por lo que es improbable que le administren demasiado. Si está preocupado, dígaselo al médico o enfermero.

No deje de usar REKAMBYS sin que se lo recomiende su médico.

Use REKAMBYS todo el tiempo que se lo indique su médico. No interrumpa el tratamiento a no ser que su médico se lo aconseje.

Después de interrumpir el tratamiento pueden quedar niveles bajos de rilpivirina (el principio activo de REKAMBYS) en su cuerpo durante hasta 4 años. No obstante, después de que le administren la última inyección de REKAMBYS, los niveles bajos de rilpivirina que queden no serán suficiente para luchar contra el virus y se podría hacer resistente. Para mantener la infección de VIH-1 bajo control y evitar que el virus se haga resistente, debe empezar un tratamiento diferente contra el VIH en la fecha en que estuviera prevista la siguiente inyección de REKAMBYS.

4. Posibles efectos adversos

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

A continuación, encontrará una lista de los efectos adversos que se han descrito con el uso de REKAMBYS y cabotegravir inyectable.

Efectos adversos muy frecuentes (afectan al menos a 1 de cada 10 personas)

- dolor de cabeza
- reacciones en el lugar de la inyección - habitualmente son de leves a moderadas y su frecuencia disminuye con el tiempo. Sus síntomas pueden incluir:
 - dolor y molestias, masas o bultos duros
- sensación de calor/febril (*pirexia*), que puede ocurrir en la primera semana tras las inyecciones.

Efectos adversos frecuentes (afectan a menos de 1 de cada 10 personas)

- depresión
- ansiedad
- sueños anormales
- dificultad para dormir (*insomnio*)
- mareos
- sensación de malestar (*náuseas*)

- vómitos
- dolor de tripa (*dolor abdominal*)
- gases (*flatulencia*)
- diarrea
- sarpullido
- dolor muscular (*mialgia*)
- cansancio (*fatiga*)
- sensación de debilidad (*astenia*)
- malestar general (*indisposición*)
- aumento de peso
- reacciones en el lugar de inyección – habitualmente son de leves a moderadas y su frecuencia disminuye con el tiempo. Los síntomas pueden incluir: enrojecimiento, picazón, hinchazón, calor o hematomas (que pueden incluir un cambio de color o una acumulación de sangre bajo la piel).

Efectos adversos poco frecuentes (afectan a menos de 1 de cada 100 personas)

- adormecimiento (*somnolencia*)
- sensación de mareo durante o después de una inyección. Esto puede provocar desvanecimientos.
- daño hepático (sus signos pueden incluir coloración amarilla de la piel y la parte blanca del ojo, pérdida del apetito, picor, dolor a la palpación de la tripa, heces de color claro u orina de un color anormalmente oscuro).
- cambios en los niveles analíticos de función hepática (aumento de las *transaminasas*)
- aumento de la *bilirrubina* (una sustancia producida por el hígado) en sangre.
- reacciones en el lugar de inyección – habitualmente son de leves a moderadas y su frecuencia disminuye con el tiempo. Los síntomas pueden incluir: entumecimiento, sangrado leve, absceso (acumulación de pus) o celulitis (calor, hinchazón o enrojecimiento)

Otros efectos adversos

- Dolor abdominal intenso causado por inflamación del páncreas (*pancreatitis*).

Los siguientes efectos adversos que se pueden producir con rilpivirina en comprimidos también se pueden dar con REKAMBYX inyectable:

Efectos adversos muy frecuentes (afectan al menos a 1 de cada 10 personas)

- aumento del colesterol y/o amilasa pancreática en sangre

Efectos adversos frecuentes (afectan a menos de 1 de cada 10 personas)

- pérdida del apetito
- trastornos del sueño
- estado depresivo
- molestias de estómago
- sequedad en la boca
- recuento bajo de glóbulos blancos y/o plaquetas, disminución de la hemoglobina en sangre, aumento de triglicéridos y/o lipasa en sangre

Efectos adversos poco frecuentes (afectan a menos de 1 de cada 100 personas)

- signos o síntomas de inflamación o infección, por ejemplo fiebre, escalofríos, sudoración (*síndrome de reconstitución inmune, para más información ver la sección 2*)

Comunicación de efectos adversos

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

5. Conservación de REKAMBYS

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

No use este medicamento después de la fecha de caducidad que encontrará en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.

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

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de REKAMBYS

- El principio activo es rilpivirina. Cada vial de 2 ml contiene 600 mg de rilpivirina.
- Los excipientes son poloxámero 338, ácido cítrico monohidratado (E330), glucosa monohidrato, dihidrogenofosfato de sodio monohidratado, hidróxido de sodio (E524) para ajuste del pH y garantizar la isotonicidad, agua para inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Suspensión inyectable de liberación prolongada. REKAMBYS se presenta en un vial de vidrio. El envase también contiene 1 jeringa, 1 adaptador del vial y 1 aguja de inyección.

Titular de la autorización de comercialización

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

Responsable la fabricación

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.

Tel: +420 227 012 227

Danmark

Janssen-Cilag A/S

Tlf.: +45 4594 8282

jacdk@its.jnj.com

Deutschland

ViiV Healthcare GmbH

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

viiv.med.info@viihealthcare.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal

Tel: +372 617 7410

ee@its.jnj.com

ΕλλάδαJanssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.

Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.

Tel: + 34 900 923 501

es-ci@viihealthcare.com

France

ViiV Healthcare SAS

Tél.: + 33 (0)1 39 17 69 69

Infomed@viihealthcare.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.

Tel: +385 1 6610 700

jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC

Tel: 1 800 709 122

medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB

c/o Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

janssen@vistor.is

Italia

ViiV Healthcare S.r.l

Tel: +39 045 7741600

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.

Tel.: +36 1 884 2858

janssenhu@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD

Tel: +356 2397 6000

Nederland

ViiV Healthcare BV

Tel: + 31 (0) 33 2081199

Norge

Janssen-Cilag AS

Tlf: +47 24 12 65 00

jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH

Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 237 60 00

PortugalViiVHIV HEALTHCARE, UNIPessoal,
LDA

Tel: + 351 21 094 08 01

viiv.fi.pt@viihealthcare.com

România

Johnson & Johnson România SRL

Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.

Tel: +386 1 401 18 00

JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.

Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy

Puh/Tel: +358 207 531 300

jacfi@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Fecha de la última revisión de este prospecto:

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

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Instrucciones de uso de REKAMBY 2 ml inyectable:

Resumen

Una dosis completa consta de dos inyecciones:

2 ml de cabotegravir y 2 ml de rilpivirina.

Cabotegravir y rilpivirina se presentan en suspensiones que no requieren dilución o reconstitución.

Los pasos para la preparación de ambos medicamentos son los mismos. Siga cuidadosamente estas instrucciones al preparar la suspensión inyectable para evitar fugas.

Cabotegravir y rilpivirina son únicamente para administración intramuscular. Ambas inyecciones se deben administrar en zonas de inyección del glúteo distintas.

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



Información de conservación

- Conservar en nevera entre 2 °C y 8 °C.

No congelar.

Su envase contiene

- 1 vial de rilpivirina
- 1 adaptador del vial
- 1 jeringa
- 1 aguja de inyección (calibre 23, 1½ pulgada)

Tenga en cuenta la constitución del paciente y utilice su criterio médico para seleccionar la aguja de inyección de longitud adecuada.

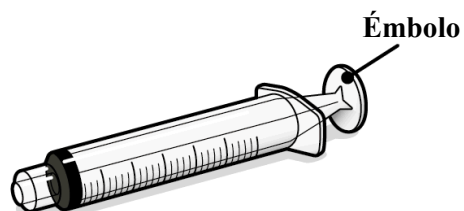
Vial de rilpivirina



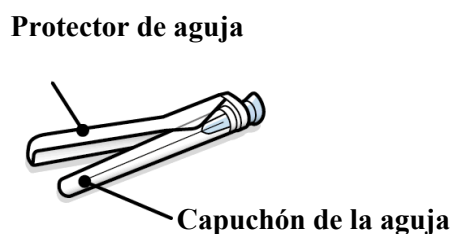
Adaptador del vial



Jeringa



Aguja de inyección



También necesitará

- Guantes no estériles
- 2 toallitas impregnadas en alcohol
- 2 gasas
- Un recipiente para objetos cortopunzantes

+ 1 envase de cabotegravir 2 ml

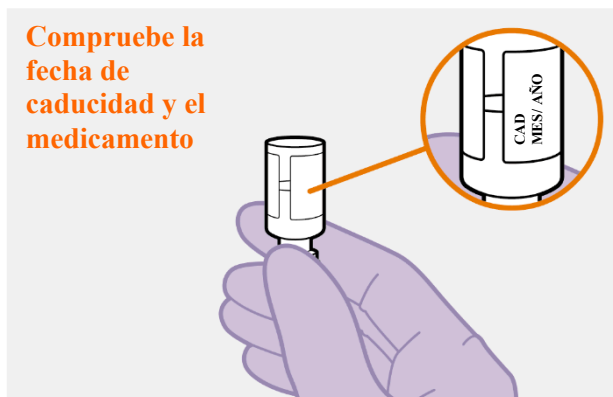


Asegúrese de tener a mano el envase de cabotegravir antes de comenzar.

Preparación

1. Inspeccione el vial

Compruebe la fecha de caducidad y el medicamento



- Compruebe que la fecha de caducidad no haya vencido.
- Inspeccione los viales de inmediato. Si aprecia partículas extrañas, no use el producto.

No usar si la fecha de caducidad ha vencido.

2. Espere 15 minutos

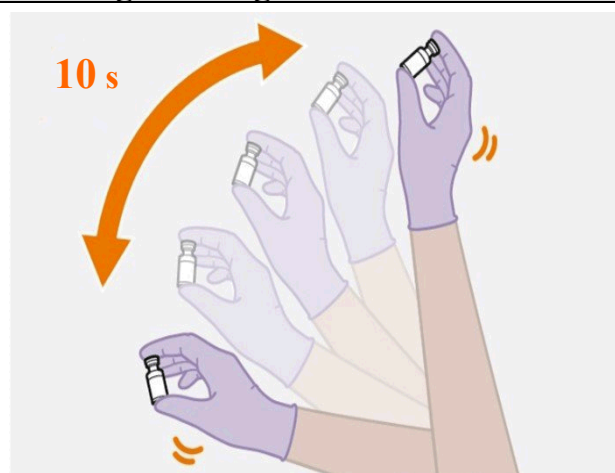


Espere 15 minutos



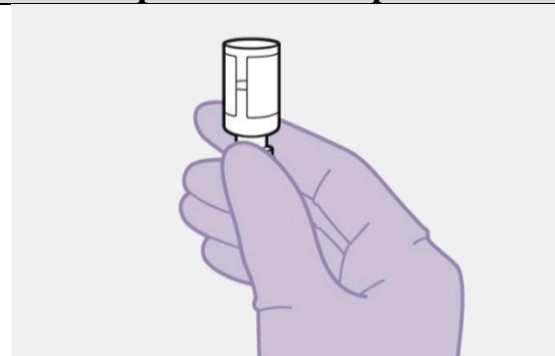
- Espere al menos 15 minutos antes de administrar la inyección para que el medicamento alcance temperatura ambiente.

3. Agite enérgicamente



- Sujete el vial con firmeza y agítelo enérgicamente durante 10 segundos completos como se muestra.

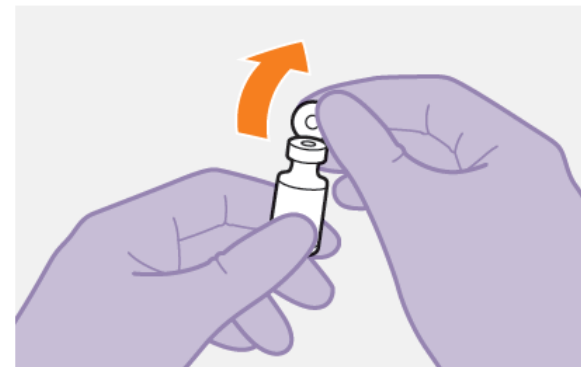
4. Inspeccione la suspensión



- 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 observar pequeñas burbujas de aire.

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

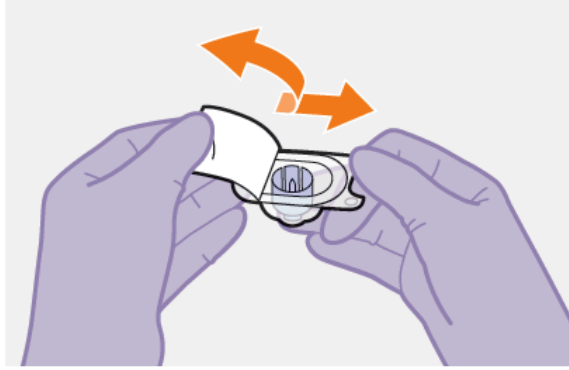
5. Retire la tapa del vial



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

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

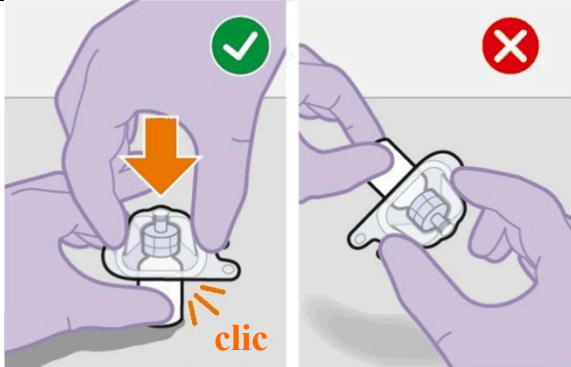
6. Abra el envase del adaptador del vial



- Retire el precinto de papel del envase del adaptador del vial.

Nota: No extraiga el adaptador de su envase para el siguiente paso. El adaptador **no** se caerá cuando ponga boca abajo el envase.

7. Acople el adaptador del vial



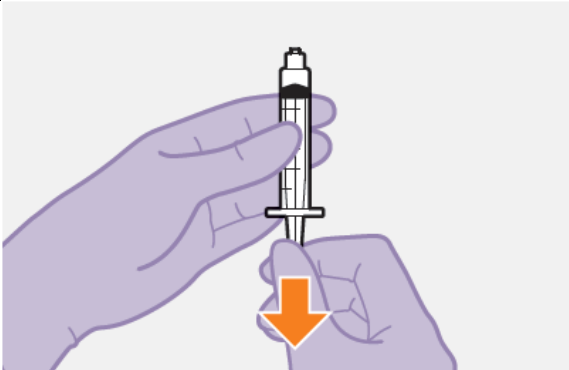
- Coloque el vial sobre una superficie plana.
- Presione el adaptador del vial contra el vial, como se muestra.
- El adaptador del vial se debe ajustar firmemente con un clic.

8. Levante para extraer el envase



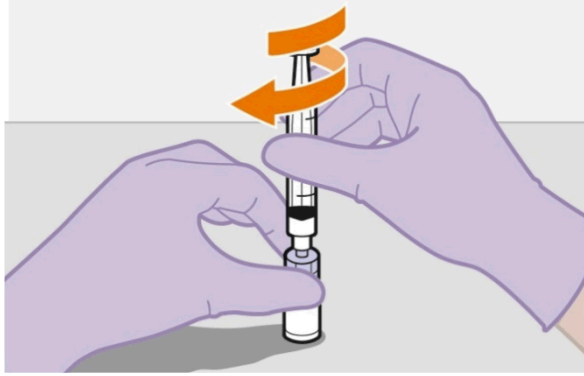
- Levante para extraer el envase del adaptador del vial, como se muestra.

9. Prepare la jeringa



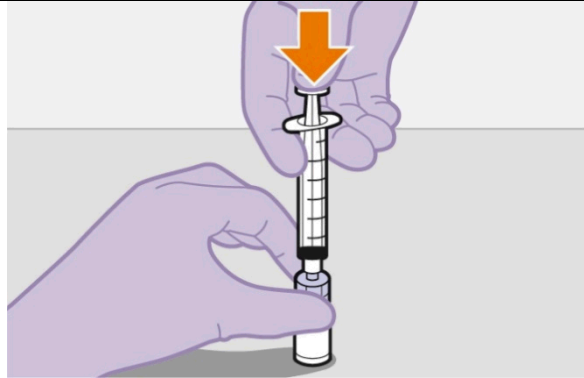
- Saque la jeringa de su envase.
- Introduzca 1 ml de aire en la jeringa. Así facilitará la extracción posterior del líquido.

10. Acople la jeringa



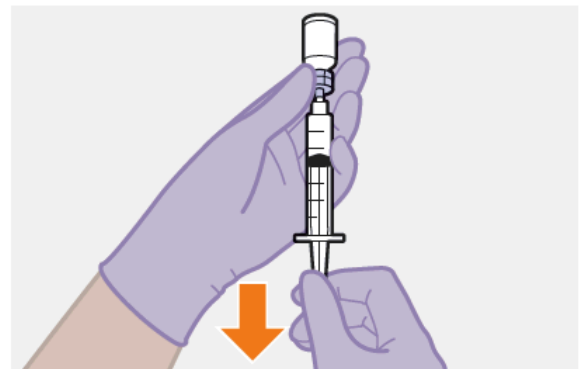
- Sujete el adaptador del vial y el vial firmemente, como se muestra.
- Enrosque la jeringa firmemente sobre el adaptador del vial.

11. Presione el émbolo



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

12. Extraiga la dosis lentamente



- Invierta la jeringa y el vial, y lentamente extraiga todo el líquido posible con la jeringa. Puede haber más líquido del necesario para la dosis.

Nota: Mantenga la jeringa hacia arriba para evitar que gotee.

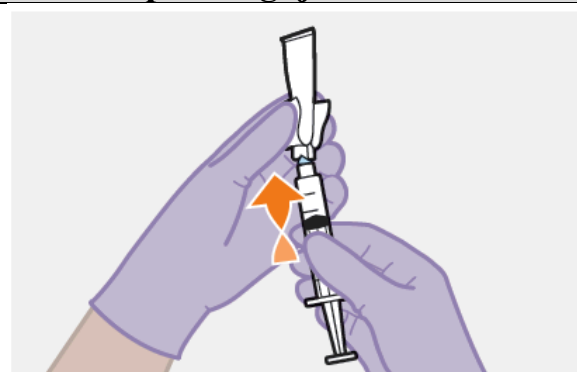
13. Desenrosque la jeringa



- Sujete con firmeza el émbolo de la jeringa como se muestra para evitar que gotee. Es normal notar cierta resistencia.
- Desenrosque la jeringa del adaptador del vial, sujetando el adaptador del vial como se muestra.

Nota: Compruebe que la suspensión tiene un aspecto uniforme y un color blanco lechoso.

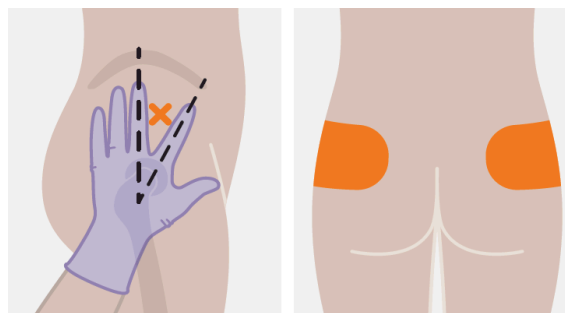
14. Acople la aguja



- Abra parcialmente el envase de la aguja para dejar expuesta la base de la aguja.
- Sujetando la jeringa vertical hacia arriba, gírela con firmeza para acoplarla a la aguja.
- Retire el envase de la aguja.

Inyección

15. Prepare la zona de inyección



Ventroglútea

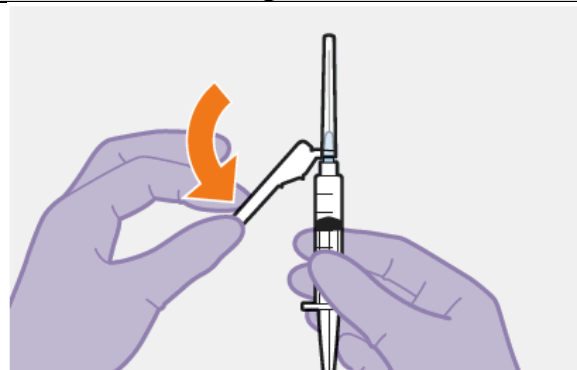
Dorsoglútea

Las inyecciones se deben administrar en el glúteo. Seleccione una de las siguientes zonas para la inyección:

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

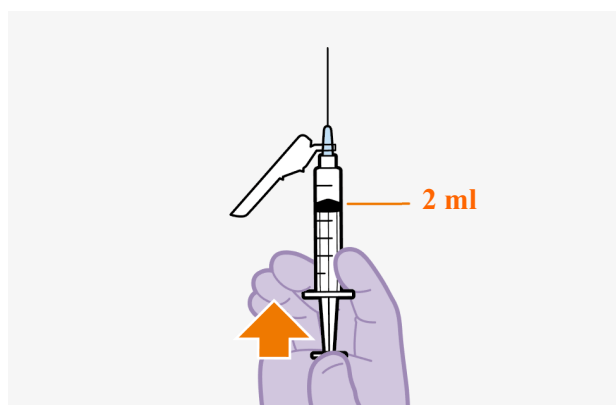
Nota: Solo para administración por inyección intramuscular en el glúteo.
No administrar por vía intravenosa.

16. Retire el capuchón



- Retraiga el protector de la aguja.
- Retire el capuchón de la aguja de inyección.

17. Elimine el exceso de líquido



- Coja la jeringa con la aguja hacia arriba. Presione el émbolo hasta la dosis de 2 ml para eliminar el exceso de líquido y las burbujas de aire.

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

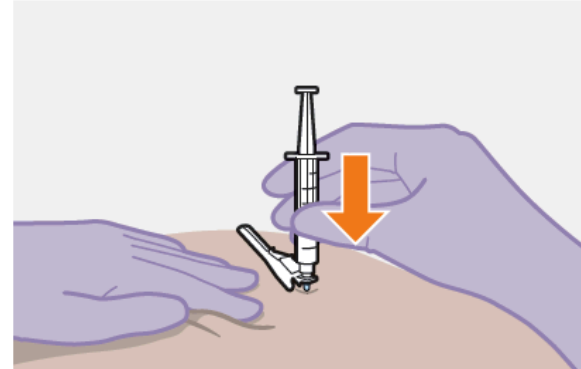
18. Estire la piel



Use la técnica de inyección en z para minimizar la fuga de medicamento del lugar de inyección.

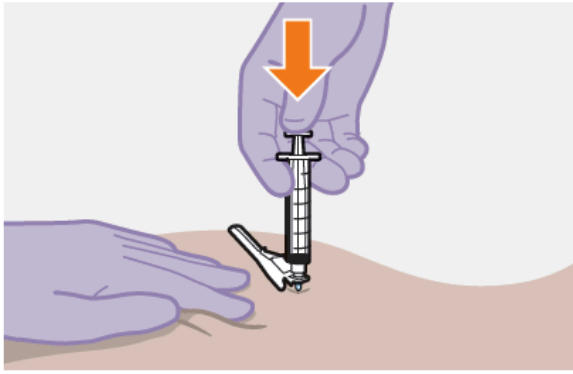
- Tire con firmeza de la piel sobre el lugar de inyección, desplazándola aproximadamente 2,5 cm (1 pulgada).
- Manténgala sujeta en esta posición para la inyección.

19. Introduzca la aguja



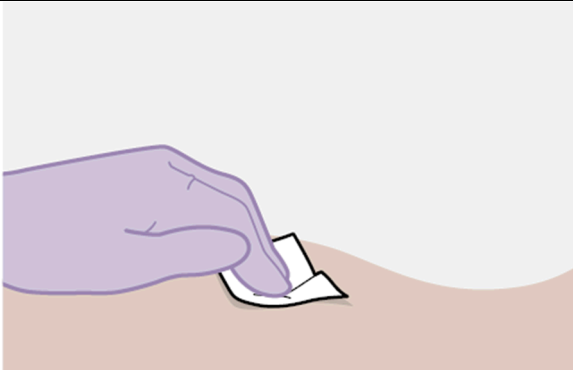
- Introduzca la aguja en toda su longitud o con suficiente profundidad para alcanzar el músculo.

20. Inyecte la dosis



- Manteniendo la piel aún estirada, presione lentamente el émbolo hasta el final.
- Compruebe que la jeringa está vacía.
- Saque la aguja y suelte la piel estirada de inmediato.

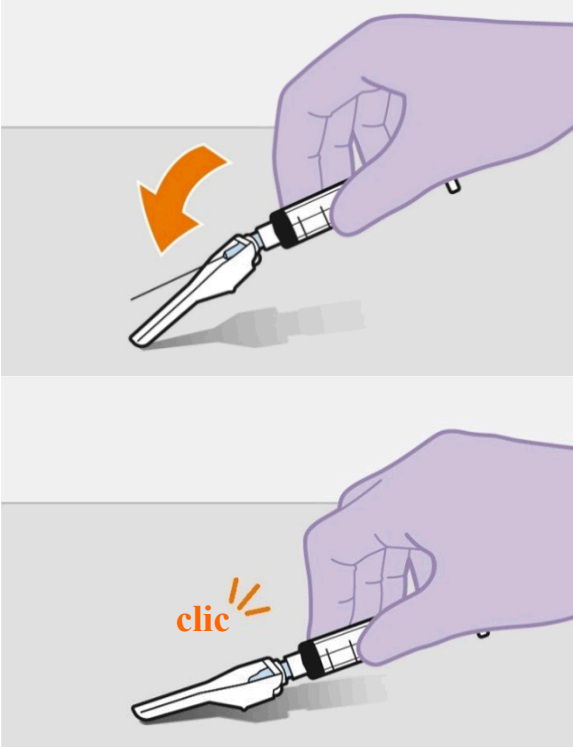
21. Examine el lugar de la inyección



- Aplique presión en el lugar de la inyección con una gasa.
- Si sangra, se puede emplear un pequeño apósito.

No masajee la zona.

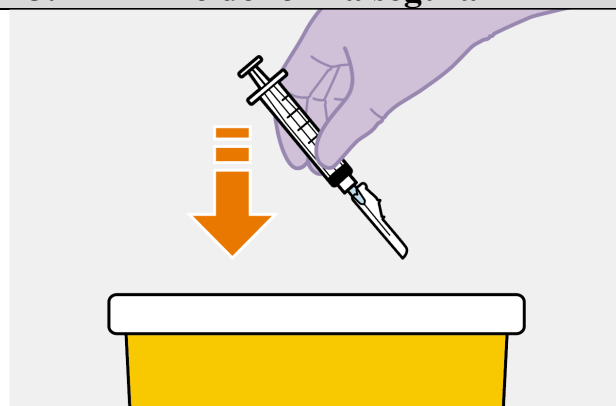
22. Cubra la aguja



- Coloque el protector sobre la aguja.
- Presione suavemente contra una superficie dura para bloquear el protector de la aguja.
- Al cerrar el protector de la aguja, se oirá un clic.

Después de la inyección

23. Elimine de forma segura



- Elimine las agujas, jeringas, viales y adaptadores del vial usados de conformidad con la normativa local sobre salud y seguridad.

Repita el proceso para el 2° medicamento



Si aún no ha inyectado cabotegravir, siga sus instrucciones de uso específicas para la preparación y la inyección del medicamento.

Preguntas y respuestas

1. ¿Cuánto tiempo puede estar el medicamento fuera de la nevera?

Es mejor inyectar el medicamento en cuanto alcance la temperatura ambiente. No obstante, el vial se puede dejar en su envase a temperatura ambiente (temperatura máxima de 25 °C) durante un máximo de 6 horas; no lo vuelva a meter en la nevera. Si no se usa en un plazo de 6 horas, el vial se debe desechar.

2. ¿Cuánto tiempo puede estar el medicamento en la jeringa?

Es mejor inyectar el medicamento (a temperatura ambiente) lo antes posible después de extraerlo del vial. No obstante, el medicamento se puede dejar en la jeringa durante un máximo de 2 horas antes de inyectarlo.

Si se superan las 2 horas, el medicamento, la jeringa y la aguja se deben desechar.

3. ¿Por qué es necesario inyectar aire al vial?

Inyectar 1 ml de aire al vial facilita la extracción de la dosis con la jeringa. Si no se inyecta aire, parte del líquido puede volver a entrar en el vial de forma accidental, dejando una cantidad insuficiente en la jeringa.

4. ¿Es importante el orden de administración de los medicamentos?

No, el orden no es importante.

5. ¿Es seguro llevar el vial a temperatura ambiente más rápidamente?

Es mejor dejar que el vial alcance temperatura ambiente de forma natural. No obstante, se puede utilizar el calor de las manos para acelerar el proceso, pero asegúrese de que el vial no supera los 25 °C.

No utilice ningún otro método para calentarlo.

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

Se recomienda la administración en la zona ventroglútea, en el músculo glúteo medio, porque es una zona en la que no hay nervios ni vasos importantes cerca. Si el profesional sanitario lo prefiere, también es aceptable la administración en la zona dorsoglútea, en el músculo glúteo mayor. La inyección no se debe administrar en ninguna otra zona.

Prospecto: información para el paciente

REKAMBYSS 900 mg suspensión inyectable de liberación prolongada rilpivirina

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

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

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

Contenido del prospecto

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

1. Qué es REKAMBYSS y para qué se utiliza

REKAMBYSS contiene el principio activo rilpivirina. Forma parte de un grupo de medicamentos denominados inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINAN) que se emplean en el tratamiento del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1).

REKAMBYSS actúa junto con otros medicamentos contra el VIH bloqueando la capacidad del virus para hacer más copias de sí mismo. REKAMBYSS inyectable no cura la infección por el VIH, pero ayuda a reducir la cantidad de VIH en su cuerpo y la mantiene a un nivel bajo. Así frena el daño al sistema inmunitario y el desarrollo de infecciones y enfermedades asociadas al SIDA.

REKAMBYSS siempre se administra con otro medicamento contra el VIH que se llama cabotegravir inyectable. Se administran juntos en adultos y adolescentes (de 12 años en adelante y con un peso de al menos 35 kg) cuya infección por el VIH-1 ya está controlada.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar REKAMBYSS

No use REKAMBYSS si es alérgico a rilpivirina o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

No use REKAMBYSS si está tomando alguno de los medicamentos siguientes, ya que pueden afectar a la forma en la que REKAMBYSS o los otros medicamentos actúan:

- carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína (medicamentos para tratar la epilepsia y prevenir las convulsiones)
- rifabutina, rifampicina, rifapentina (medicamentos para tratar infecciones bacterianas como la tuberculosis)
- dexametasona (un corticosteroide que se emplea para tratar diversas patologías, tales como la inflamación y las reacciones alérgicas) administrada en un ciclo de tratamiento por vía oral o inyectable
- productos que contienen Hierba de San Juan o Hipérico (*Hypericum perforatum*, una planta medicinal que se emplea para la depresión).

Si está tomando alguno de los medicamentos anteriores, consulte a su médico sobre las alternativas.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar REKAMBYS.

Informe a su médico sobre su situación

Revise los siguientes puntos e informe a su médico si se encuentra en alguno de los siguientes casos.

- Informe a su médico si tiene o ha tenido alguna vez **enfermedades del hígado**, incluidas la hepatitis B o la hepatitis C, o **enfermedades del riñón**. Su médico probablemente compruebe cómo de bien funcionan su hígado y riñones para decidir si puede usar REKAMBYS. Consulte los signos de daño hepático en la sección 4 de este prospecto “Efectos adversos poco frecuentes”.
- Informe a su médico inmediatamente si observa algún **síntoma de infección** (por ejemplo, fiebre, escalofríos, sudores). En algunos pacientes con VIH, puede ocurrir inflamación debido a infecciones previas poco después de iniciar el tratamiento contra el VIH. Se cree que estos síntomas se deben a la mejoría de la respuesta inmunitaria del organismo, lo que le permite combatir las infecciones presentes anteriormente pero que no habían manifestado síntomas evidentes.
- Informe inmediatamente a su médico si observa cualquier síntoma como por ejemplo debilidad muscular, debilidad que empieza en manos y pies y que asciende hacia el tronco del cuerpo, palpitaciones, temblor o hiperactividad. Esto se debe a trastornos autoinmunes (condiciones en las que el sistema inmunitario ataca por error tejido corporal sano) que también pueden ocurrir después de que usted haya empezado a tomar medicamentos para el tratamiento de su infección por VIH. Los trastornos autoinmunes pueden aparecer muchos meses después del inicio del tratamiento.
- Informe a su médico si está tomando algún medicamento que le hayan dicho que puede causar un latido irregular del corazón potencialmente mortal (*torsade de pointes*).

Reacciones a las inyecciones

Algunas personas han experimentado síntomas de reacciones posteriores a la inyección a los pocos minutos de recibir la inyección de rilpivirina. La mayoría de los síntomas se resolvieron unos minutos después de la inyección. Los síntomas de las reacciones posteriores a la inyección pueden incluir: dificultad para respirar, calambres estomacales, erupción, sudoración, entumecimiento de la boca, sensación de ansiedad, sensación de calor, sensación de mareo o de que se va a desvanecer (o a desmayar), cambios en la presión arterial y dolor (p. ej., espalda y pecho). Informe a su profesional sanitario si experimenta estos síntomas después de recibir sus inyecciones.

Es importante acudir puntualmente a las citas

Es importante que **acuda a sus citas programadas** para recibir REKAMBYS, para controlar su infección por el VIH y para evitar que la enfermedad empeore. No falte a ninguna de las visitas, es muy importante para que el tratamiento sea eficaz. Si no puede acudir a una visita programada, informe a su médico lo antes posible. Informe a su médico si está pensando dejar el tratamiento. Si la administración de REKAMBYS se retrasa, o si deja de recibir REKAMBYS, deberá tomar otros medicamentos para tratar la infección por el VIH y reducir el riesgo de que el virus se haga resistente, ya que los niveles de medicamento en su cuerpo serán demasiado bajos para tratar la infección por el VIH.

Niños

REKAMBYS no es para uso en niños menores de 12 años ni adolescentes que pesen menos de 35 kg, ya que no se ha estudiado en estos pacientes.

Otros medicamentos y REKAMBYS

Informe a su profesional sanitario si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Algunos medicamentos pueden afectar al nivel de REKAMBYS en

sangre si los toma durante el tratamiento con REKAMBYs, o REKAMBYs puede afectar a la eficacia de los otros medicamentos.

REKAMBYs no debe administrarse con otros medicamentos (ver "No use REKAMBYs" en la sección 2).

El efecto de REKAMBYs o de otros medicamentos puede cambiar si usa REKAMBYs con cualquiera de los siguientes medicamentos:

- claritromicina, eritromicina (antibióticos)
- metadona (que se emplea para tratar el síndrome de abstinencia y la dependencia)

Si está tomando alguno de los anteriores, pregunte a su médico acerca de las alternativas.

Embarazo y lactancia

Informe a su médico inmediatamente si está embarazada o tiene intención de quedarse embarazada. Su médico valorará el beneficio y el riesgo, para usted y su bebé, del uso de REKAMBYs durante el embarazo. Si tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico previamente, ya que rilpivirina puede permanecer en el organismo hasta 4 años después de la última inyección de REKAMBYs.

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

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

Conducción y uso de máquinas

Algunos pacientes pueden sentir cansancio, mareo o somnolencia durante el tratamiento con REKAMBYs. No conduzca ni utilice máquinas si sufre cualquiera de estos efectos adversos.

REKAMBYs contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por 3 ml de inyección; esto es, esencialmente "exento de sodio".

3. Cómo se administra REKAMBYs

Un enfermero o médico le administrará REKAMBYs como una inyección en el músculo de la nalga (*inyección intramuscular, o IM*).

La inyección se le administrará **una vez al mes o una vez cada 2 meses**, junto con otro medicamento inyectable que se llama cabotegravir. Su médico le explicará con qué frecuencia se le administrará el medicamento.

Cuando comience el tratamiento con REKAMBYs, usted y su médico pueden decidir empezar con un tratamiento diario con un comprimido de 25 mg de rilpivirina tomado con una comida y un comprimido de 30 mg de cabotegravir durante un mes antes de su primera inyección de REKAMBYs. Esto se conoce como **dosificación inicial oral** - tomando los comprimidos antes de recibir las inyecciones de REKAMBYs y cabotegravir permitirá a su médico comprobar si estos medicamentos son adecuados para usted.

La otra opción es que usted y su médico pueden decidir comenzar directamente con las inyecciones de REKAMBYs.

Si le van a administrar REKAMBYs una vez al mes, su tratamiento será el siguiente:

Medicamento	Cuándo	
	Primera inyección	A partir de la segunda inyección, cada mes
Rilpivirina	Una inyección de 900 mg	Inyección de 600 mg cada mes
Cabotegravir	Una inyección de 600 mg	Inyección de 400 mg cada mes

Si le van a administrar REKAMBYs cada 2 meses, su tratamiento será el siguiente:

Medicamento	Cuándo	
	Primera y segunda inyección con un mes de diferencia	A partir de la tercera inyección, cada dos meses
Rilpivirina	Una inyección de 900 mg	Inyección de 900 mg, cada 2 meses
Cabotegravir	Una inyección de 600 mg	Inyección de 600 mg, cada 2 meses

Si omite una inyección de REKAMBYs

Es importante que acuda regularmente a sus citas programadas para recibir su inyección. Si no acude a una cita, póngase en contacto con su médico inmediatamente para concertar otra.

Informe a su médico si cree que no va a poder recibir la inyección de REKAMBYs en la fecha prevista. Su médico le puede recomendar que tome comprimidos hasta que le puedan administrar una inyección de REKAMBYs de nuevo.

Si le administran demasiado REKAMBYs

Un médico o enfermero le administrará este medicamento, por lo que es improbable que le administren demasiado. Si está preocupado, dígaselo al médico o enfermero.

No deje de usar REKAMBYs sin que se lo recomiende su médico.

Use REKAMBYs todo el tiempo que se lo indique su médico. No interrumpa el tratamiento a no ser que su médico se lo aconseje.

Después de interrumpir el tratamiento pueden quedar niveles bajos de rilpivirina (el principio activo de REKAMBYs) en su cuerpo durante hasta 4 años. No obstante, después de que le administren la última inyección de REKAMBYs, los niveles bajos de rilpivirina que queden no serán suficientes para luchar contra el virus y se podría hacer resistente. Para mantener la infección de VIH-1 bajo control y evitar que el virus se haga resistente, debe empezar un tratamiento diferente contra el VIH en la fecha en que estuviera prevista la siguiente inyección de REKAMBYs.

4. Posibles efectos adversos

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

A continuación, encontrará una lista de los efectos adversos que se han descrito con el uso de REKAMBYs y cabotegravir inyectable.

Efectos adversos muy frecuentes (afectan al menos a 1 de cada 10 personas)

- dolor de cabeza
- reacciones en el lugar de la inyección - habitualmente son de leves a moderadas y su frecuencia disminuye con el tiempo. Sus síntomas pueden incluir:
 - dolor y molestias, masas o bultos duros
- Sensación de calor/febril (*pirexia*), que puede ocurrir en la primera semana tras las inyecciones.

Efectos adversos frecuentes (afectan a menos de 1 de cada 10 personas)

- depresión
- ansiedad
- sueños anormales
- dificultad para dormir (*insomnio*)
- mareos
- sensación de malestar (*náuseas*)
- vómitos
- dolor de tripa (*dolor abdominal*)
- gases (*flatulencia*)
- diarrea
- sarpullido
- dolor muscular (*mialgia*)
- cansancio (*fatiga*)
- sensación de debilidad (*astenia*)
- malestar general (*indisposición*)
- aumento de peso
- reacciones en el lugar de inyección – habitualmente son de leves a moderadas y su frecuencia disminuye con el tiempo. Sus síntomas pueden incluir: enrojecimiento, picor, hinchazón, calor o hematomas (que pueden incluir un cambio de color o una acumulación de sangre bajo la piel).

Efectos adversos poco frecuentes (afectan a menos de 1 de cada 100 personas)

- adormecimiento (*somnolencia*)
- sensación de mareo durante o después de una inyección. Esto puede provocar desvanecimientos.
- daño hepático (sus signos pueden incluir coloración amarilla de la piel y la parte blanca del ojo, pérdida del apetito, picor, dolor a la palpación de la tripa, heces de color claro u orina de un color anormalmente oscuro).
- cambios en los niveles analíticos de función hepática (aumento de las *transaminasas*)
- aumento de la *bilirrubina* (una sustancia producida por el hígado) en sangre.
- reacciones en el lugar de inyección – habitualmente son de leves a moderadas y su frecuencia disminuye con el tiempo. Los síntomas pueden incluir: entumecimiento, sangrado leve, absceso (acumulación de pus) o celulitis (calor, hinchazón o enrojecimiento).

Otros efectos adversos

- Dolor abdominal intenso causado por inflamación del páncreas (*pancreatitis*).

Los siguientes efectos adversos que se pueden producir con rilpivirina en comprimidos también se pueden dar con REKAMBYS inyectable:

Efectos adversos muy frecuentes (afectan al menos a 1 de cada 10 personas)

- aumento del colesterol y / o amilasa pancreática en sangre

Efectos adversos frecuentes (afectan a menos de 1 de cada 10 personas)

- pérdida del apetito
- trastornos del sueño
- estado depresivo
- molestias de estómago
- sequedad en la boca
- recuento bajo de glóbulos blancos y / o plaquetas, disminución de la hemoglobina en sangre, aumento de triglicéridos y / o lipasa en sangre

Efectos adversos poco frecuentes (afectan a menos de 1 de cada 100 personas)

- signos o síntomas de inflamación o infección, por ejemplo fiebre, escalofríos, sudoración (*síndrome de reconstitución inmune, para más información ver la sección 2*)

Comunicación de efectos adversos

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

5. Conservación de REKAMBYS

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

No use este medicamento después de la fecha de caducidad que encontrará en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.

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

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de REKAMBYS

- El principio activo es rilpivirina. Cada vial de 3 ml contiene 900 mg de rilpivirina.
- Los excipientes son poloxámero 338, ácido cítrico monohidratado (E330), glucosa monohidrato, dihidrogenofosfato de sodio monohidratado, hidróxido de sodio (E524) para ajuste del pH y garantizar la isotonicidad, agua para inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Suspensión inyectable de liberación prolongada. REKAMBYS se presenta en un vial de vidrio. El envase también contiene 1 jeringa, 1 adaptador del vial y 1 aguja de inyección.

Titular de la autorización de comercialización

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

Responsable la fabricación

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland

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

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

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

France

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

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

VIIIVHIV HEALTHCARE, UNIPessoal,
LDA
Tel: + 351 21 094 08 01
viiv.fi.pt@viivhealthcare.com

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Italia

ViiV Healthcare S.r.l
Tel: +39 045 7741600

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Fecha de la última revisión de este prospecto:

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

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Instrucciones de uso de REKAMBY 3 ml inyectable:

Resumen

Una dosis completa consta de dos inyecciones:

3 ml de cabotegravir y 3 ml de rilpivirina.

Cabotegravir y rilpivirina se presentan en suspensiones que no requieren dilución o reconstitución.

Los pasos para la preparación de ambos medicamentos son los mismos. Siga cuidadosamente estas instrucciones al preparar la suspensión inyectable para evitar fugas.

Cabotegravir y rilpivirina son únicamente para administración intramuscular. Ambas inyecciones se deben administrar en zonas de inyección del glúteo distintas.

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



Información de conservación

- Conservar en nevera entre 2 °C y 8 °C.

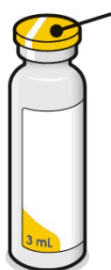
No congelar.

Su envase contiene

- 1 vial de rilpivirina
- 1 adaptador del vial
- 1 jeringa
- 1 aguja de inyección (calibre 23, 1½ pulgada)

Tenga en cuenta la constitución del paciente y utilice su criterio médico para seleccionar la aguja de inyección de longitud adecuada.

Vial de rilpivirina

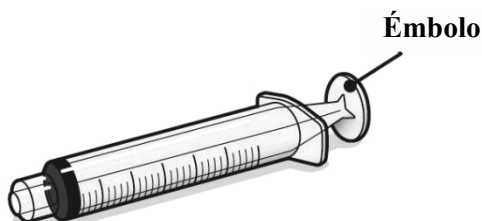


Tapa del vial
(tapón de goma bajo la tapa del vial)

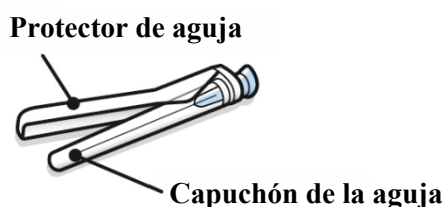
Adaptador del vial



Jeringa



Aguja de inyección



También necesitará

- Guantes no estériles
- 2 toallitas impregnadas en alcohol
- 2 gasas
- Un recipiente para objetos cortopunzantes

+ 1 envase de cabotegravir 3 ml

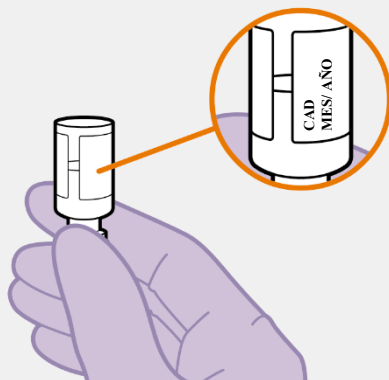


Asegúrese de tener a mano el envase de cabotegravir antes de comenzar.

Preparación

1. Inspeccione el vial

Compruebe la fecha de caducidad y el medicamento



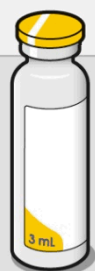
- Compruebe que la fecha de caducidad no haya vencido.
- Inspeccione los viales de inmediato. Si aprecia partículas extrañas, no use el producto.

No usar si la fecha de caducidad ha vencido.

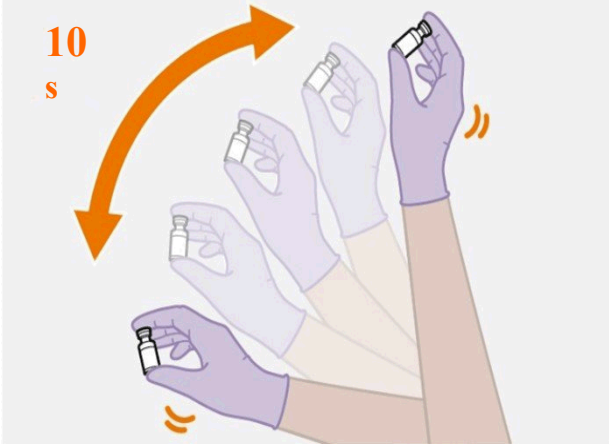
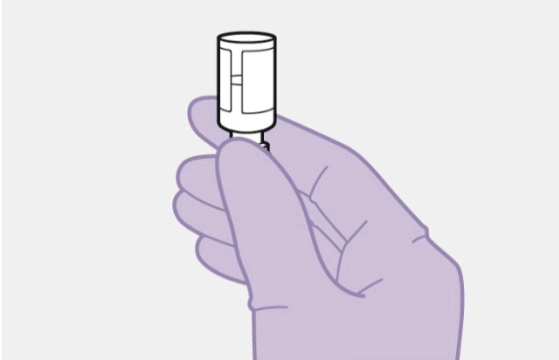
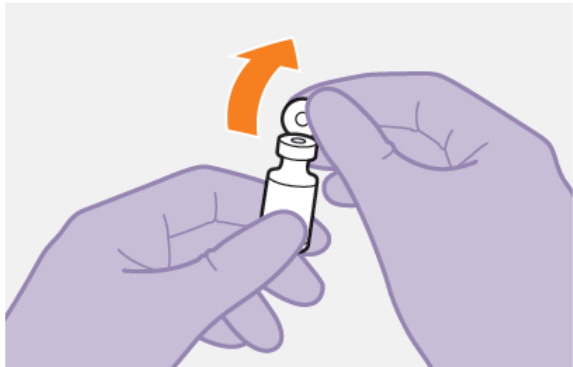
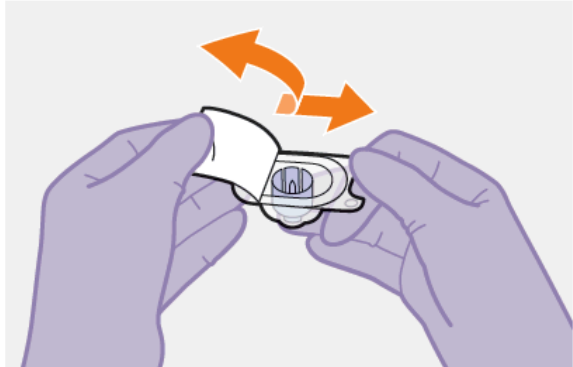
2. Espere 15 minutos



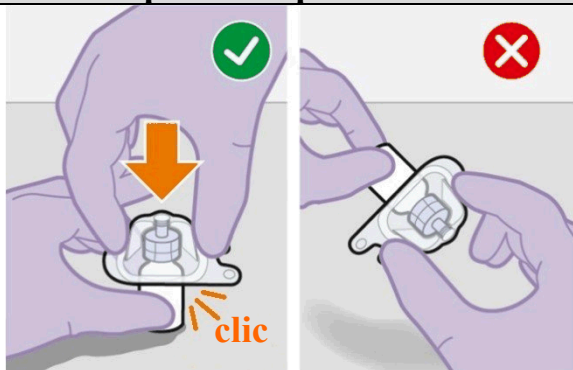
Espere 15 minutos



- Espere al menos 15 minutos antes de administrar la inyección para que el medicamento alcance temperatura ambiente.

3. Agite enérgicamente	
	Sujete el vial con firmeza y agítelo enérgicamente durante 10 segundos completos como se muestra.
4. Inspeccione la suspensión	
	- 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 observar pequeñas burbujas de aire. Nota: El orden de preparación de los viales no es importante.
5. Retire la tapa del vial	
	- Retire la tapa del vial. - Limpie el tapón de goma con una toallita impregnada en alcohol. No permita que nada toque el tapón de goma después de desinfectarlo.
6. Abra el envase del adaptador del vial	
	Retire el precinto de papel del envase del adaptador del vial. Nota: No extraiga el adaptador de su envase para el siguiente paso. El adaptador no se caerá cuando ponga boca abajo el envase.

7. Acople el adaptador del vial



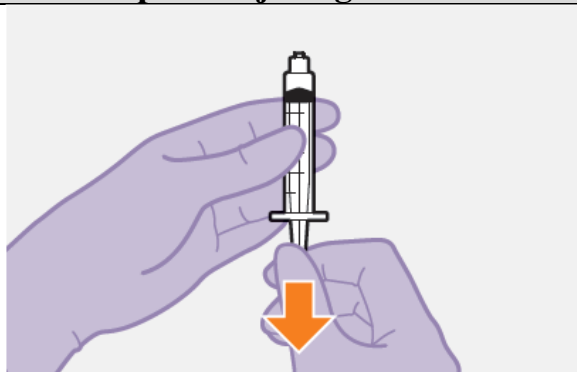
- Coloque el vial sobre una superficie plana.
- Presione el adaptador del vial contra el vial, como se muestra.
- El adaptador del vial se debe ajustar firmemente con un clic.

8. Levante para extraer el envase



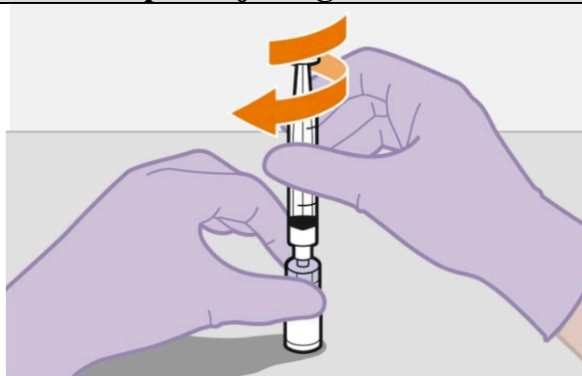
- Levante para extraer el envase del adaptador del vial, como se muestra.

9. Prepare la jeringa



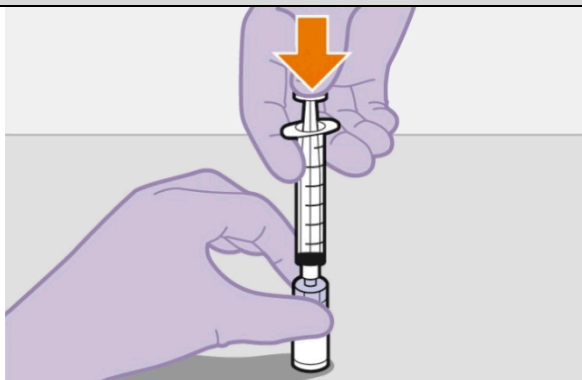
- Saque la jeringa de su envase.
- Introduzca 1 ml de aire en la jeringa. Así facilitará la extracción posterior del líquido.

10. Acople la jeringa



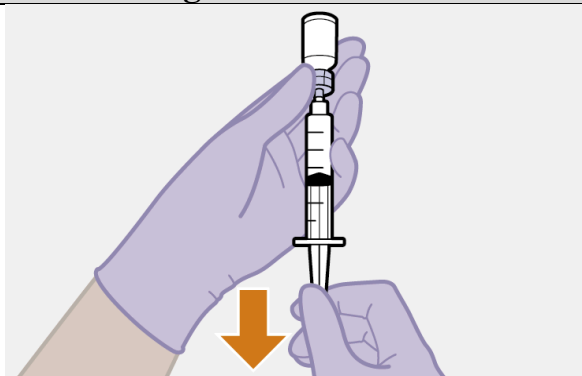
- Sujete el adaptador del vial y el vial firmemente, como se muestra.
- Enrosque la jeringa firmemente sobre el adaptador del vial.

11. Presione el émbolo



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

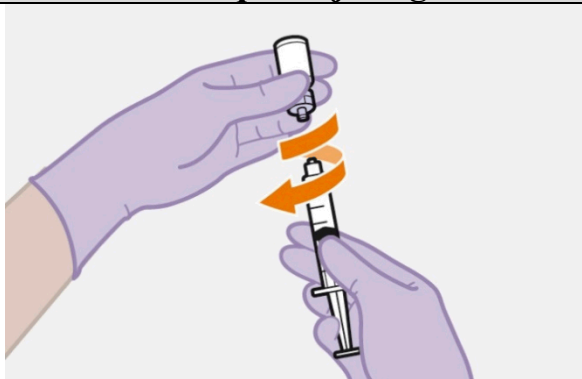
12. Extraiga la dosis lentamente



- Invierta la jeringa y el vial, y lentamente extraiga todo el líquido posible con la jeringa. Puede haber más líquido del necesario para la dosis.

Nota: Mantenga la jeringa hacia arriba para evitar que gotee.

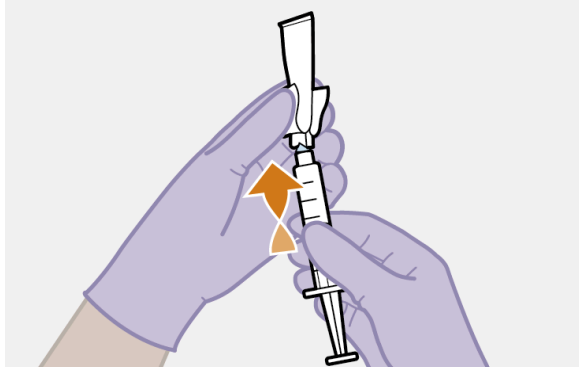
13. Desenrosque la jeringa



- Sujete con firmeza el émbolo de la jeringa como se muestra para evitar que gotee. Es normal notar cierta resistencia.
- Desenrosque la jeringa del adaptador del vial, sujetando el adaptador del vial como se muestra.

Nota: Compruebe que la suspensión tiene un aspecto uniforme y un color blanco lechoso.

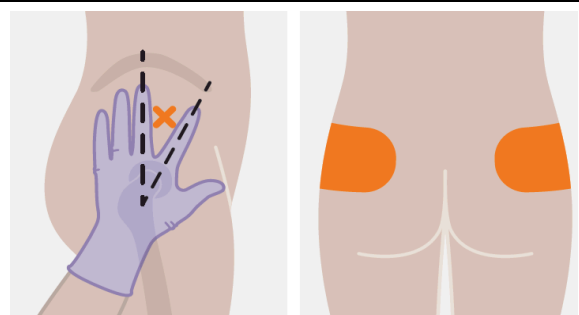
14. Acople la aguja



- Abra parcialmente el envase de la aguja para dejar expuesta la base de la aguja.
- Sujetando la jeringa vertical hacia arriba, gírela con firmeza para acoplarla a la aguja.
- Retire el envase de la aguja.

Inyección

15. Prepare la zona de inyección



Ventroglútea

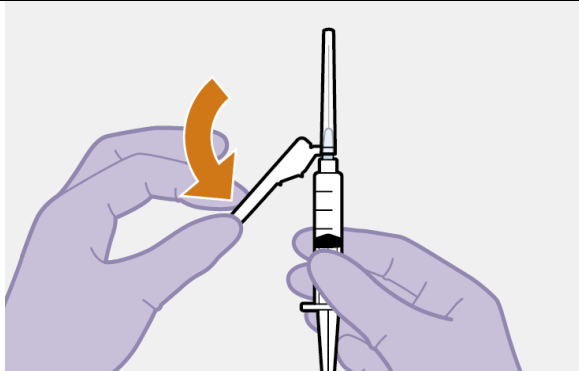
Dorsoglútea

Las inyecciones se deben administrar en el glúteo. Seleccione una de las siguientes zonas para la inyección:

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

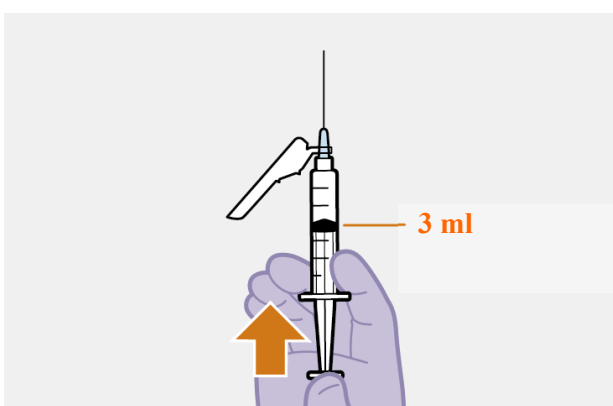
Nota: Solo para administración por inyección intramuscular en el glúteo.
No administrar por vía intravenosa.

16. Retire el capuchón



- Retraiga el protector de la aguja.
- Retire el capuchón de la aguja de inyección.

17. Elimine el exceso de líquido



- Coja la jeringa con la aguja hacia arriba. Presione el émbolo hasta la dosis de 3 ml para eliminar el exceso de líquido y las burbujas de aire.

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

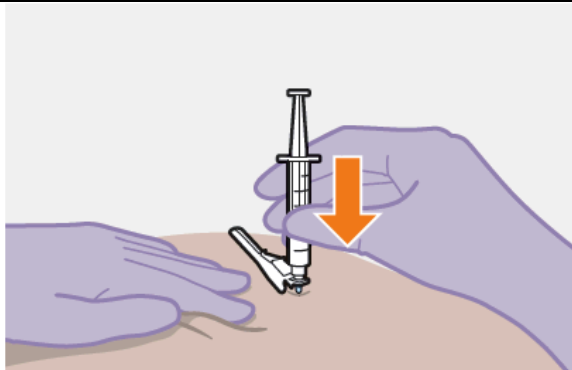
18. Estire la piel



Use la técnica de inyección en z para minimizar la fuga de medicamento del lugar de inyección.

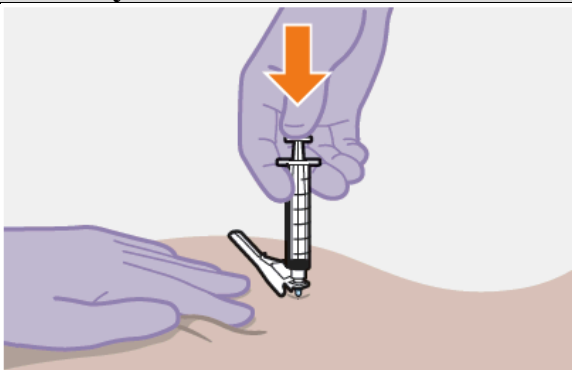
- Tire con firmeza de la piel sobre el lugar de inyección, desplazándola aproximadamente 2,5 cm (1 pulgada).
- Manténgala sujeta en esta posición para la inyección.

19. Introduzca la aguja



- Introduzca la aguja en toda su longitud o con suficiente profundidad para alcanzar el músculo.

20. Inyecte la dosis



- Manteniendo la piel aún estirada, presione lentamente el émbolo hasta el final.
- Compruebe que la jeringa está vacía.
- Saque la aguja y suelte la piel estirada de inmediato.

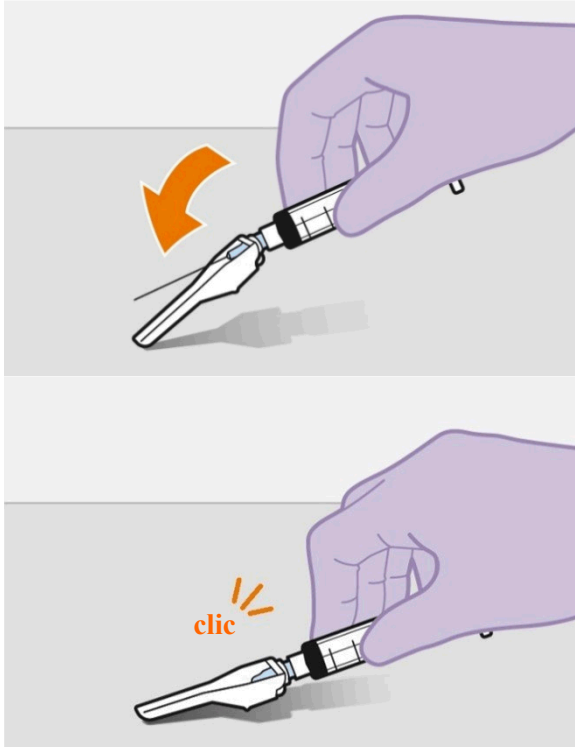
21. Examine el lugar de la inyección



- Aplique presión en el lugar de la inyección con una gasa.
- Si sangra, se puede emplear un pequeño apósito.

No masajee la zona.

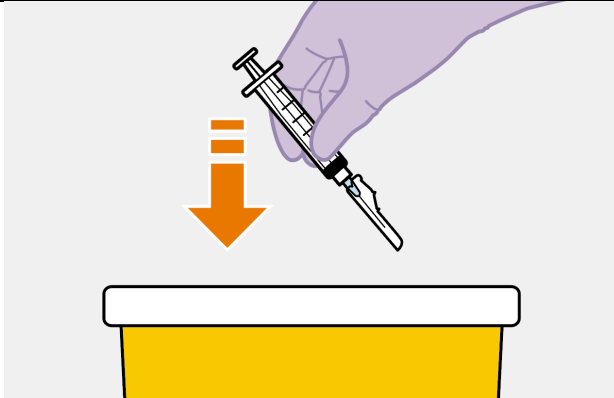
22. Cubra la aguja



- Coloque el protector sobre la aguja.
- Presione suavemente contra una superficie dura para bloquear el protector de la aguja.
- Al cerrar el protector de la aguja, se oirá un clic.

Después de la inyección

23. Elimine de forma segura



- Elimine las agujas, jeringas, viales y adaptadores del vial usados de conformidad con la normativa local sobre salud y seguridad.

Repita el proceso para el 2º medicamento



**Repetir todos los
pasos para el
2º medicamento**

Si aún no ha inyectado cabotegravir, siga sus instrucciones de uso específicas para la preparación y la inyección del medicamento.

Preguntas y respuestas

1. ¿Cuánto tiempo puede estar el medicamento fuera de la nevera?

Es mejor inyectar el medicamento en cuanto alcance la temperatura ambiente. No obstante, el vial se puede dejar en su envase a temperatura ambiente (temperatura máxima de 25 °C) durante un máximo de 6 horas; no lo vuelva a meter en la nevera. Si no se usa en un plazo de 6 horas, el vial se debe desechar.

2. ¿Cuánto tiempo puede estar el medicamento en la jeringa?

Es mejor inyectar el medicamento (a temperatura ambiente) lo antes posible después de extraerlo del vial. No obstante, el medicamento se puede dejar en la jeringa durante un máximo de 2 horas antes de inyectarlo.

Si se superan las 2 horas, el medicamento, la jeringa y la aguja se deben desechar.

3. ¿Por qué es necesario inyectar aire al vial?

Inyectar 1 ml de aire al vial facilita la extracción de la dosis con la jeringa. Si no se inyecta aire, parte del líquido puede volver a entrar en el vial de forma accidental, dejando una cantidad insuficiente en la jeringa.

4. ¿Es importante el orden de administración de los medicamentos?

No, el orden no es importante.

5. ¿Es seguro llevar el vial a temperatura ambiente más rápidamente?

Es mejor dejar que el vial alcance temperatura ambiente de forma natural. No obstante, se puede utilizar el calor de las manos para acelerar el proceso, pero asegúrese de que el vial no supera los 25 °C.

No utilice ningún otro método para calentarlo.

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

Se recomienda la administración en la zona ventroglútea, en el músculo glúteo medio, porque es una zona en la que no hay nervios ni vasos importantes cerca. Si el profesional sanitario lo prefiere, también es aceptable la administración en la zona dorsoglútea, en el músculo glúteo mayor. La inyección no se debe administrar en ninguna otra zona.