



# Vocabria® suspensão injetável de liberação prolongada

## Modelo de texto de bula - Profissional de Saúde

LEIA ATENTAMENTE ESTA BULA ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO

### I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

**Vocabria®**  
cabotegravir

### APRESENTAÇÃO

Suspensão injetável de liberação prolongada contendo 400 mg ou 600 mg em frasco-ampola com 2 mL ou 3 mL.

### USO INTRAMUSCULAR

#### USO ADULTO

### COMPOSIÇÃO

Cada 1 mL de suspensão injetável de **Vocabria®** contém:

cabotegravir.....200 mg  
excipientes\*.....q.s.p.....1 mL

\*manitol, polissorbato 20, macrogol 3350 e água para injetáveis.

### II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

#### 1. INDICAÇÕES

**Vocabria®** suspensão injetável é indicado, em combinação com a injeção de rilpivirina (ver Posologia e Modo de Usar), para o tratamento da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)-1 em adultos virologicamente suprimidos (RNA de HIV-1 <50 cópias/mL), em um regime antirretroviral estável, sem evidência de falha virológica e sem resistência conhecida ou suspeita ao cabotegravir, à rilpivirina ou a medicamentos das classes inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo ou inibidor de integrase.

#### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

##### Dosagem mensal

A eficácia do cabotegravir foi avaliada em dois estudos de fase III, randomizados, multicêntricos, com controle ativo, de braço paralelo, aberto, de não inferioridade, FLAIR (201584) e ATLAS (201585). A análise primária foi conduzida após todos os indivíduos completarem a visita da Semana 48 ou interromperem o estudo prematuramente.

No FLAIR, 629 indivíduos vivendo com HIV-1 e virgens ao tratamento antirretroviral (TARV) receberam um regime contendo o inibidor da integrase (INI) dolutegravir por 20 semanas (dolutegravir/abacavir/lamivudina ou dolutegravir + 2 outros inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa se os indivíduos fossem positivos para HLA-B\* 5701). Indivíduos que estavam suprimidos virologicamente (RNA do HIV-1 <50 cópias por mL, n = 566) foram então randomizados (1:1) para receber um regime de cabotegravir mais rilpivirina ou permanecer no regime antirretroviral (CAR). Indivíduos randomizados para receber o regime de cabotegravir mais rilpivirina, iniciaram o tratamento com uma dose oral de introdução com um comprimido de cabotegravir 30 mg mais um comprimido de rilpivirina 25 mg, diariamente, durante pelo menos 4 semanas, seguido de tratamento com cabotegravir injetável (mês 1: injeção de 600 mg, mês 2 em diante: injeção de 400 mg) mais rilpivirina injetável (mês 1: injeção de 900 mg, mês 2 em diante: injeção de 600 mg), todos os meses, por mais 44 semanas.

No ATLAS, 616 indivíduos vivendo com HIV-1, com experiência em TARV, suprimidos virologicamente (por pelo menos 6 meses) (RNA do HIV-1 <50 cópias por mL) foram randomizados (1:1) e receberam um regime de cabotegravir mais rilpivirina ou permaneceram no regime CAR. No ATLAS, 50%, 17% e 33% dos indivíduos receberam um ITRNN, IP ou INI (respectivamente) como sua terceira classe de agente de tratamento basal antes da randomização e isso foi semelhante entre os braços de tratamento.

No período basal, na análise combinada, no braço cabotegravir + rilpivirina, a idade média dos indivíduos foi 38 anos, 27% eram do sexo feminino, 27% eram não brancos e 7% tinham contagem de células CD4+ menor que 350 células por mm<sup>3</sup>; essas características foram semelhantes entre os braços de tratamento.

O desfecho primário de ambos os estudos foi a proporção de indivíduos com RNA do HIV-1 plasmático  $\geq 50$  cópias/mL na semana 48 (algoritmo *Snapshot* para a população ITT-E).

Em análise combinada dos dois estudos pivotais, cabotegravir + rilpivirina foi não inferior ao CAR na proporção de indivíduos com RNA do HIV-1 plasmático  $\geq 50$  c/mL (1,9% e 1,7%, respectivamente) na Semana 48. A diferença de tratamento ajustada entre cabotegravir + rilpivirina e CAR (0,2; IC95%: -1,4; 1,7) para a análise combinada atendeu ao critério de não inferioridade (limite superior do IC95% abaixo de 4%). Além disso, na análise combinada, o cabotegravir + rilpivirina foi não inferior ao CAR na proporção de indivíduos com RNA do HIV-1 plasmático <50 c/mL (93,1% e 94,4%, respectivamente) na Semana 48. A diferença de tratamento ajustada entre cabotegravir + rilpivirina e CAR (-1,4; IC95%: -4,1, 1,4) para a análise combinada atendeu aos critérios de não inferioridade (limite inferior do IC 95% maior que -10%. [ver a tabela 1]).

O resultado de não inferioridade estabelecido em FLAIR e ATLAS demonstrou que o tempo de Supressão Viroológica do RNA do HIV-1 antes do início de cabotegravir + rilpivirina (isto é, <6 meses ou  $\geq 6$  meses) não afetou as taxas gerais de resposta.

O desfecho primário e outros desfechos da semana 48, incluindo desfechos pelos principais fatores basais para FLAIR e ATLAS são mostrados nas Tabelas 1 e 2.

## Vocabria® suspensão injetável de liberação prolongada

### Modelo de texto de bula - Profissional de Saúde

**Tabela 1 Desfechos Viroológicos do Tratamento Randomizado do FLAIR e ATLAS nas 48 Semanas (Análise Snapshot)**

	FLAIR		ATLAS		Dados combinados	
	CAB + RPV N = 283	CAR N = 283	CAB + RPV N = 308	CAR N = 308	CAB + RPV N = 591	CAR N = 591
RNA do HIV-1 $\geq 50$ cópias/mL <sup>†</sup>	6 (2,1)	7 (2,5)	5 (1,6)	3 (1,0)	11 (1,9)	10 (1,7)
% Diferença do Tratamento (IC 95%)*	-0,4 (-2,8, 2,1)		0,7 (-1,2, 2,5)		0,2 (-1,4, 1,7)	
RNA do HIV-1 $< 50$ cópias/mL	265 (93,6)	264 (93,3)	285 (92,5)	294 (95,5)	550 (93,1)	558 (94,4)
% Diferença do Tratamento (IC 95%)*	0,4 (-3,7, 4,5)		-3,0 (-6,7, 0,7)		-1,4 (-4,1, 1,4)	
Nenhum dado virológico na janela da Semana 48	12 (4,2)	12 (4,2)	18 (5,8)	11 (3,6)	30 (5,1)	23 (3,9)
Razões						
Estudo/medicamento do estudo descontinuado devido a evento adverso ou morte	8 (2,8)	2 (0,7)	11 (3,6)	5 (1,6)	19 (3,2)	7 (1,2)
Estudo/medicamento do estudo descontinuado por outras razões	4 (1,4)	10 (3,5)	7 (2,3)	6 (1,9)	11 (1,9)	16 (2,7)
Dados ausentes durante a janela, mas no estudo	0	0	0	0	0	0

\* Ajustado pelos fatores de estratificação basais.

<sup>†</sup> Inclui indivíduos que descontinuaram por falta de eficácia, descontinuaram enquanto não suprimidos.

N = Número de indivíduos em cada grupo de tratamento, IC = intervalo de confiança, CAR = regime antiviral atual.

**Tabela 2 Proporção de indivíduos com RNA do HIV-1 plasmático  $\geq 50$  cópias/mL na Semana 48 para os principais fatores basais (Desfechos Snapshot).**

Fatores basais	Dados combinados do FLAIR e ATLAS	
	CAB + RPV N = 591 n/N (%)	CAR N = 591 n/N (%)
CD4 + basal (células/mm <sup>3</sup> )	<350	0/42
	$\geq 350$ a <500	5/120 (4,2)
	$\geq 500$	6/429 (1,4)
Gênero	Masculino	6/429 (1,4)
	Feminino	5/162 (3,1)
Raça	Branco	9/430 (2,1)
	Negro Africano/Americano	2/109 (1,8)
	Asiático/Outro	0/52
IMC	<30 kg/m <sup>2</sup>	6/491 (1,2)
	$\geq 30$ kg/m <sup>2</sup>	5/100 (5,0)
Idade (anos)	<50	9/492 (1,8)
	$\geq 50$	2/99 (2,0)
Terapia antiviral basal na randomização	IP	1/51 (2,0)
	INI	6/385 (1,6)
	ITRNNs	4/155 (2,6)

IMC = índice de massa corporal

IP = inibidor de protease

INI = Inibidor da integrase

ITRNN = inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa

Nos estudos FLAIR e ATLAS, as diferenças de tratamento entre as características basais (contagem de CD4 +, gênero, idade, raça, IMC, terceira classe de agente de tratamento basal) foram comparáveis.

Os indivíduos do FLAIR e do ATLAS estavam suprimidos virológicamente antes do Dia 1 ou da entrada do estudo, respectivamente, e não foi observada uma mudança clinicamente relevante em relação ao período basal nas contagens de células CD4+.

#### Semana 96

Nas 96 Semanas do estudo FLAIR, os resultados permaneceram consistentes com os resultados nas 48 Semanas. A proporção de indivíduos com RNA do HIV-1 plasmático  $\geq 50$  c/mL com cabotegravir mais rilpivirina (n = 283) e CAR (n = 283) foram de 3,2% e 3,2%, respectivamente (diferença de tratamento ajustada entre cabotegravir mais rilpivirina e CAR [0,0; IC 95%: -2,9, 2,9]). A proporção de indivíduos com RNA do HIV-1 plasmático  $< 50$  c/mL em cabotegravir mais rilpivirina e CAR foi 87% e 89%, respectivamente (diferença de tratamento ajustada entre cabotegravir mais rilpivirina e CAR [-2,8; IC 95%: -8,2, 2,5]).

## Vocabria® suspensão injetável de liberação prolongada

### Modelo de texto de bula - Profissional de Saúde

#### Semana 124 do estudo FLAIR iniciando com suspensão injetável

No estudo FLAIR, uma avaliação de segurança e eficácia foi realizada na semana 124 para pacientes que optaram por mudar (na semana 100) de ABC / DTG / 3TC para CAB + RPV na fase de extensão, com e sem fase de introdução oral, criando um grupo de introdução oral (OLI) e um grupo direto para injeção (DTI).

Na semana 124, as taxas de supressão virológica (HIV-1 RNA <50 c / mL) foram semelhantes em ambos os grupos DTI (110/111 [99,1%]) e OLI (113/121 [93,4%]). O início do regime CAB LA + RPV LA com DTI não identificou nenhuma nova preocupação de segurança relacionada à omissão da fase OLI.

#### Dosagem a cada 2 meses

A eficácia e a segurança da administração a cada 2 meses de cabotegravir injetável tem sido avaliada em um estudo Fase IIIb, de não inferioridade randomizado, multicêntrico, braço paralelo, aberto ATLAS-2M (207966). A análise primária foi realizada depois que todos os indivíduos completaram a visita da Semana 48 ou descontinuaram o estudo prematuramente.

No ATLAS-2M, 1045 indivíduos vivendo com HIV-1, experientes à TARV e virológicamente suprimidos foram randomizados (1:1) e receberam o regime de cabotegravir injetável mais rilpivirina administrado a cada 2 meses ou mensalmente. Indivíduos inicialmente sem tratamento com CAB/RPV receberam tratamento oral de introdução composto de um comprimido de cabotegravir 30 mg mais um comprimido de rilpivirina 25 mg, diariamente, durante pelo menos 4 semanas. Indivíduos randomizados para injeções mensais de cabotegravir (mês 1: injeção de 600 mg, mês 2 em diante: injeção de 400 mg) e injeções de rilpivirina (mês 1: injeção de 900 mg, mês 2 em diante: injeção de 600 mg) receberam tratamento por mais 44 semanas. Indivíduos randomizados para injeções de cabotegravir a cada 2 meses (injeção de 600 mg nos meses 1, 2, 4 e, posteriormente, a cada 2 meses) e injeções de rilpivirina (injeção de 900 mg nos meses 1, 2, e, posteriormente a cada 2 meses) por mais 44 semanas. Antes da randomização, 63%, 13% e 24% dos indivíduos receberam CAB + RPV por 0 semanas, 1 a 24 semanas e > 24 semanas, respectivamente.

No período basal, a idade média dos indivíduos era de 42 anos, 27% eram do sexo feminino, 27% eram não brancos e 6% tinham uma contagem de células CD4+ menor que 350 células por mm<sup>3</sup>; essas características foram semelhantes entre os braços de tratamento.

O desfecho primário no ATLAS-2M foi a proporção de indivíduos com RNA do HIV-1 plasmático ≥50 c/mL na Semana 48 (algoritmo *Snapshot* para a população ITT-E).

No ATLAS-2M, cabotegravir + rilpivirina administrado a cada 2 meses foi não inferior a cabotegravir e rilpivirina administrados todos os meses na proporção de indivíduos com RNA do HIV-1 plasmático ≥50 c/mL (1,7% e 1,0% respectivamente) na Semana 48. A diferença de tratamento ajustada entre cabotegravir + rilpivirina administrada a cada 2 meses e mensalmente (0,8; IC95%: -0,6, 2,2) atendeu ao critério de não inferioridade (limite superior do IC95% abaixo de 4%). Além disso, o cabotegravir + rilpivirina administrados a cada 2 meses foi não inferior a CAB + RPV administrado mensalmente na proporção de indivíduos tendo RNA do HIV-1 plasmático <50 c/mL (94% e 93%, respectivamente) na Semana 48. A diferença de tratamento ajustada entre cabotegravir + rilpivirina administrada a cada 2 meses e mensalmente (0,8; IC95%: -2,1, 3,7) atendeu aos critérios de não inferioridade (limite inferior do IC95% maior que -10%. [ver a tabela 3]).

**Tabela 3 Desfechos Virológicos do Tratamento Randomizado para ATLAS-2M nas 48 Semanas (Análise *Snapshot*)**

	Dosagem a cada 2 meses (Q8W)	Dosagem mensal (Q4W)
	N = 522 (%)	N = 523 (%)
RNA do HIV-1 ≥50 cópias/mL †	9 (1,7)	5 (1,0)
% de Diferença do tratamento (IC95%) *	0,8 (-0,6, 2,2)	
RNA do HIV-1 <50 cópias/mL	492 (94,3)	489 (93,5)
% de Diferença do tratamento (IC95%) *	0,8 (-2,1, 3,7)	
Não há dados virológicos na janela da semana 48	21 (4,0)	29 (5,5)
Razões		
Estudo descontinuado devido a EA ou morte	9 (1,7)	13 (2,5)
Estudo descontinuado por outras razões	12 (2,3)	16 (3,1)
Dados ausentes durante janela, mas no estudo	0	0

\* Ajustado pelos fatores de estratificação basais.

† Inclui indivíduos que descontinuaram por falta de eficácia, descontinuaram enquanto não suprimidos.

N = Número de indivíduos em cada grupo de tratamento, IC = intervalo de confiança, CAR = regime antiviral atual.

**Tabela 4 Proporção de indivíduos com RNA do HIV-1 plasmático ≥ 50 cópias/mL na Semana 48 para os principais fatores basais (Desfechos *Snapshot*).**

Fatores basais		Número de RNA do HIV-1 ≥50 c/mL/ Total Avaliado (%)	
		Dosagem a cada 2 meses (Q8W)	Dosagem mensal (Q4W)
Contagem de células CD4+ no período basal (células/mm <sup>3</sup> )	<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)
Gênero	Masculino	4/385 (1,0)	5/380 (1,3)
	Feminino	5/137 (3,5)	0/143
Raça	Branco	5/370 (1,4)	5/393 (1,3)

## Vocabria® suspensão injetável de liberação prolongada

### Modelo de texto de bula - Profissional de Saúde

	Não branco	4/152 (2,6)	0/130
	Negro/Afro Americano	4/101 (4,0)	0/90
	Não Negro/Afro Americano	5/421 (1,2)	5/421 (1,2)
<b>IMC</b>	<30 kg/m <sup>2</sup>	3/409 (0,7)	3/425 (0,7)
	≥30 kg/m <sup>2</sup>	6/113 (5,3)	2/98 (2,0)
<b>Idade (anos)</b>	<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)
<b>Exposição prévia a CAB/RPV</b>	Nenhuma	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 massa corporal

No estudo ATLAS-2M, as diferenças de tratamento sobre o desfecho primário entre as características basais (contagem de linfócitos CD4 +, gênero, raça, IMC, idade e exposição prévia a cabotegravir/rilpivirina) não foram clinicamente significativas.

#### Semana 96 do estudo ATLAS-2M

No estudo ATLAS-2M, os resultados de eficácia na Semana 96 são consistentes com os resultados do *endpoint* primário na Semana 48. As injeções de cabotegravir mais rilpivirina administradas a cada 2 meses não são inferiores às de cabotegravir e rilpivirina administradas mensalmente. A proporção de indivíduos com RNA de HIV-1 no plasma ≥50 c/mL na Semana 96 em cabotegravir mais rilpivirina a cada 2 meses (n=522) e cabotegravir mais rilpivirina na dose mensal (n=523) foi de 2,1% e 1,1%, respectivamente (diferença de tratamento ajustada entre cabotegravir mais rilpivirina a cada 2 meses de dosagem e dosagem mensal [1,0; IC 95%: -0,6, 2,5]). A proporção de indivíduos com RNA do HIV-1 plasmático <50 c/mL na Semana 96 na dosagem de cabotegravir mais rilpivirina a cada 2 meses e dosagem mensal de cabotegravir mais rilpivirina foi de 91% e 90,2%, respectivamente (diferença de tratamento ajustada entre cabotegravir mais rilpivirina a cada 2 meses de dosagem e dosagem mensal [0,8; IC 95%: -2,8, 4,3]).

#### Semana 152 do estudo ATLAS-2M

No estudo ATLAS-2M, os resultados de eficácia na Semana 152 são consistentes com os resultados do *endpoint* primário na Semana 48 e na Semana 96. As injeções de cabotegravir mais rilpivirina administradas a cada 2 meses não são inferiores ao cabotegravir e rilpivirina administrados mensalmente. Em uma análise ITT (análise de intenção de tratamento), a proporção de indivíduos com RNA de HIV-1 no plasma ≥50 c/mL na Semana 152 em cabotegravir mais rilpivirina a cada 2 meses (n=522) e cabotegravir mais a dosagem mensal de rilpivirina (n=523) foi de 2,7% e 1,0%, respectivamente (diferença de tratamento ajustada entre cabotegravir mais rilpivirina a cada 2 meses e dosagem mensal [1,7; IC 95%: 0,1, 3,3]). Em uma análise ITT (análise de intenção de tratamento), a proporção de indivíduos com RNA HIV-1 plasmático <50 c/mL na semana 152 em cabotegravir mais rilpivirina a cada 2 meses de dosagem e cabotegravir mais rilpivirina com dosagem mensal foi de 87% e 86% respectivamente (diferença de tratamento ajustada entre cabotegravir mais rilpivirina a cada 2 meses e dosagem mensal [1,5; IC 95%: -2,6, 5,6]).

#### Análises Post-Hoc: Fatores Associados à Falha Viroológica

As análises multivariáveis de estudos agrupados de fase 3 (ATLAS até Semana 96, FLAIR até Semana 124 e ATLAS-2M até Semana 152), examinaram a influência de vários fatores de risco de falha virológica confirmada (CVF). A análise de fatores basais (BFA) examinou as características basais virais e do participante, bem como o regime de dose; a análise multivariável (MVA) incluiu os fatores basais e incorporou concentrações plasmáticas pós-basais do fármaco previstas na falha virológica confirmada (CVF) utilizando modelagem de regressão com um procedimento de seleção variável. Após um total de 4291 pessoas-ano, a taxa de incidência não ajustada de CVF foi de 0,54 por 100 pessoas-ano; sendo reportadas 23 CVFs (1,4% de 1.651 indivíduos nesses estudos).

Os fatores analíticos basais (BFA) demonstraram que mutações de resistência à rilpivirina (razão da taxa de incidência IRR=21,65, p<0,0001), o subtipo A6/A1 do HIV-1 (IRR=12,87, p<0,0001) e índice de massa corporal (IRR=1,09 por aumento de 1 unidade, p=0,04; IRR=3,97 de ≥30 kg/m<sup>2</sup>, p=0,01) foram associados com falha virológica confirmada (CVF). Outras variáveis, incluindo dosagem Q4W ou Q8W, sexo feminino, ou mutações de resistência ao cabotegravir/INSTI (inibidores de transferência de fita integrase) não tiveram associação significativa com CVF. Uma combinação de pelo menos 2 dos seguintes fatores-chaves de linha de base foi associada a um risco aumentado de CVF: mutações de resistência à rilpivirina, HIV-1 subtipo A6 / A1 ou IMC ≥ 30 kg / m<sup>2</sup> (ver Tabela 5).

**Tabela 5 Resultados virológicos por presença de fatores-chave de linha de base de mutações associadas à resistência à rilpivirina, subtipo A6 / A1<sup>a</sup> e IMC ≥30 kg / m<sup>2</sup>**

Fatores de linha de base (número)	Sucessos virológicos (%) <sup>b</sup>	Falha virológica confirmada (%) <sup>c</sup>
0	844/970 (87,0)	4/970 (0,4)
1	343/404 (84,9)	8/404 (2,0) <sup>d</sup>
≥2	44/57 (77,2)	11/57 (19,3) <sup>e</sup>
TOTAL (Intervalo de confiança 95%)	1231/1431 (86,0) (84,1%, 87,8%)	23/1431 (1,6) <sup>f</sup> (1,0%, 2,4%) 18/1224 (1,47) <sup>g</sup>

<sup>a</sup> Classificação do subtipo A1 ou A6 do HIV-1 com base no painel da Biblioteca Nacional de Los Alamos do banco de dados de sequências do HIV (junho de 2020)

<sup>b</sup> Com base no algoritmo Snapshot da FDA de RNA <50 cópias / mL na Semana 48 do estudo ATLAS, na Semana 124 no estudo FLAIR, na Semana 152 no estudo ATLAS-2M.

# Vocabria® suspensão injetável de liberação prolongada

## Modelo de texto de bula - Profissional de Saúde

<sup>c</sup> Definido como duas medições consecutivas de RNA do HIV  $\geq 200$  cópias / mL.

<sup>d</sup> Valor preditivo positivo (PPV)  $< 2\%$ ; Valor preditivo negativo (NPV) 98,5%; sensibilidade 34,8%; especificidade 71,9%

<sup>e</sup> PPV 19,3%; NPV 99,1%; sensibilidade 47,8%; especificidade 96,7%

<sup>f</sup> Conjunto de dados de análise com todas as covariáveis não ausentes para fatores de linha de base (de um total de 1.651 indivíduos)

<sup>g</sup> Conjunto de dados de análise com todas as covariáveis não ausentes para a modelagem multivariável, incluindo concentrações de drogas.

Na análise multivariável (MVA), cinco covariáveis foram significativamente associadas ( $P < 0,05$  para cada ajuste da razão da taxa de incidência) com risco aumentado de CVF no modelo PK/PD: mutações de resistência associadas a rilpivirina na linha de base identificadas por ensaio genotípico de DNA proviral, HIV-1 subtipo A6/A1, concentração mínima prevista de cabotegravir 4 semanas após a dose de injeção e concentrações mínimas previstas de cabotegravir/rilpivirina na injeção da semana 44. Semelhante aos resultados do BFA, uma combinação desses fatores foi associada a risco aumentado de CVF.

### Referências Bibliográficas:

1. ORKIN, C. et al. Long-acting cabotegravir and rilpivirine after oral induction for HIV-1 infection. *N Engl J Med*, 382(12): 1124-1135, 2020
2. ORKIN, C. et al. Long-acting cabotegravir plus rilpivirine for treatment in adults with HIV-1 infection: 96-week results of the randomised, open-label, phase 3 FLAIR study, *Lancet HIV*, 8: 185–196, 2021
3. OVERTON, E. et al. Long-acting cabotegravir and rilpivirine dosed every 2 months in adults with HIV-1 infection (ATLAS-2M), 48-week results: a randomised, multicentre, open-label, phase 3b, non-inferiority study, *Lancet*, 396: 1994–2005, 2020
4. SWINDELLES, S. et al. Long-acting cabotegravir and rilpivirine for maintenance of HIV-1 suppression. *N Engl J Med*. 382(12): 1112-1123, 2020

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Propriedades Farmacodinâmicas

##### Código ATC

Grupo farmacoterapêutico: antiviral para uso sistêmico, inibidor da integrase.

Código ATC: J05AJ04

##### Mecanismo de ação

O cabotegravir inibe a integrase do HIV ligando-se ao local ativo da integrase e bloqueando a etapa de transferência da fita da integração do ácido desoxirribonucleico (DNA) retroviral que é essencial para o ciclo de replicação do HIV.

##### Efeitos farmacodinâmicos

##### Atividade antiviral em cultura celular

O cabotegravir exibiu atividade antiviral contra cepas de laboratório de HIV-1 do tipo selvagem com a concentração média de cabotegravir necessária para reduzir a replicação viral em 50 por cento ( $EC_{50}$ ) de 0,22 nM em células mononucleares do sangue periférico (PBMCs), 0,74 nM em células 293T e 0,57 nM em células MT-4. O cabotegravir demonstrou atividade antiviral em cultura de células contra um painel de 24 isolados clínicos de HIV-1 (três em cada subtipos do Grupo M, incluindo A, B, C, D, E, F e G e 3 no grupo O) com valores de  $EC_{50}$  variando de 0,02 nM a 1,06 nM para HIV-1. Os valores de  $EC_{50}$  do cabotegravir contra três isolados clínicos de HIV-2 variaram de 0,10 nM a 0,14 nM. Não há dados clínicos disponíveis em pacientes com HIV-2.

##### Atividade antiviral em combinação com outros agentes antivirais

Nenhum fármaco com atividade anti-HIV inerente teve ação antagonista à atividade antirretroviral do cabotegravir (avaliações *in vitro* foram realizadas em combinação com rilpivirina, lamivudina, tenofovir e entricitabina).

##### Efeito do soro humano e das proteínas séricas

Estudos *in vitro* sugeriram um desvio de 408 vezes na  $IC_{50}$  do cabotegravir na presença de soro humano 100% (pelo método de extrapolação) e a  $IC_{50}$  ajustada das proteínas (PA- $IC_{50}$ ) foi estimada em 102 nM em células MT4.

##### Resistência *in vitro*

Isolamento do HIV-1 do tipo selvagem e atividade contra cepas resistentes: vírus com aumento de  $> 10$  vezes da  $EC_{50}$  do cabotegravir não foram observados durante a passagem de 112 dias da cepa IIB. As seguintes mutações de integrase (IN) surgiram após a passagem do HIV-1 do tipo selvagem (com polimorfismo T124A) na presença de cabotegravir: Q146L (intervalo de aumento de 1,3-4,6), S153Y (intervalo de aumento de 2,8-8,4) e I162M (intervalo de aumento de = 2,8). Como observado acima, a detecção do T124A é a seleção de uma variante minoritária preexistente que não apresenta susceptibilidade diferencial ao cabotegravir. Nenhuma substituição de aminoácidos na região da integrase foi selecionada na passagem do HIV-1 tipo selvagem NL-432 na presença de 6,4 nM de cabotegravir até o Dia 56.

Entre os múltiplos mutantes, a maior variação foi observada nas mutantes contendo Q148K ou Q148R. E138K/Q148H resultou em uma redução de 0,92 vezes na susceptibilidade ao cabotegravir, mas a E138K/Q148K resultou em uma redução de 81 vezes na susceptibilidade ao cabotegravir. G140C/Q148R e G140S/Q148R resultaram em uma redução de 22 e de 12 vezes na susceptibilidade ao cabotegravir, respectivamente. Embora a N155H não tenha alterado a susceptibilidade ao cabotegravir, a N155H/Q148R resultou em uma redução de 61 vezes na susceptibilidade ao cabotegravir.

##### Resistência *in vivo*

O número de indivíduos que atenderam aos critérios de Falha Viroológica Confirmada (CVF) foi baixo nos estudos combinados FLAIR e ATLAS. Na análise combinada, houve 7 CVFs com cabotegravir mais rilpivirina (7/591, 1,2%) e 7 CVFs no regime antirretroviral atual (7/591,

## Vocabria® suspensão injetável de liberação prolongada

### Modelo de texto de bula - Profissional de Saúde

1,2%). As três CVFs com cabotegravir + rilpivirina no estudo 201584 (FLAIR) com dados de resistência apresentaram o Subtipo A1 com a substituição para IN L74I (que por si só não causa resistência a qualquer INI) detectada no período basal e suspeita de falha virológica (SVF). Além disso, 2/3 das CVFs apresentaram resistência ao INI emergente ao tratamento associada à substituição Q148R enquanto 1/3 apresentou G140R com susceptibilidade fenotípica reduzida ao cabotegravir. Todas as 3 CVFs carregavam uma substituição associada à resistência à rilpivirina: K101E, E138E/A/K/T ou E138K e 2/3 mostraram susceptibilidade fenotípica reduzida à rilpivirina. As 3 CVFs no estudo 201585 (ATLAS) apresentaram os subtipos A, A1 e AG. As 2 CVFs com subtipo A e A1 carregavam a substituição para IN L74I no DNA PBMC basal do HIV-1 e no SVF no RNA do HIV-1. Adicionalmente, 1/3 das CVFs carregavam a substituição N155H associada à resistência ao INI em SVF. Todas as 3 CVFs tiveram substituições associadas à resistência à rilpivirina emergentes ao tratamento: E138A, E138E/K ou E138K e mostraram susceptibilidade fenotípica reduzida à RPV enquanto 1/3 também mostrou susceptibilidade fenotípica reduzida ao cabotegravir. Em 2/3 das CVFs, substituições associadas à resistência à RPV observadas no SVF também foram observadas no DNA PBMC basal do HIV-1. A sétima CVF (FLAIR) nunca recebeu uma injeção.

As substituições associadas à resistência ao cabotegravir injetável de ação prolongada, observados nos estudos combinados ATLAS e FLAIR, são G140R (n = 1), Q148R (n = 2) e N155H (n = 1).

No estudo ATLAS-2M, 10 indivíduos atenderam aos critérios de CVF até a Semana 48: 8 indivíduos (1,5%) no braço Q8W e 2 indivíduos (0,4%) no braço Q4W. Oito indivíduos atenderam aos critérios para CVF no período anterior à Semana 24. No SVF, os 10 CVFs tinham HIV-1 subtipo A (n = 2), A1 (n = 2), B (n = 4), C (n = 1) ou Complexo (n = 1).

No Período Basal no braço Q8W, 5 indivíduos apresentaram mutações associadas à resistência à RPV de Y181Y/C + H221H/Y, Y188Y/F/H/L, Y188L, E138A ou E138E/A e 1 indivíduo continha mutação de resistência ao cabotegravir, G140G/R (além da mutação associada à resistência à RPV Y188Y/F/H/L). No momento do SVF no braço Q8W, 6 indivíduos apresentaram mutações associadas à resistência à rilpivirina, com 2 indivíduos com uma adição de K101E e 1 indivíduo teve adição de E138E/K do Período Basal ao momento SVF.

O aumento [*Fold-change* (FC)] da rilpivirina estava acima do ponto de corte biológico em 7 indivíduos e variou de 2,4 a 15. Cinco dos 6 indivíduos com substituição associada à resistência à rilpivirina também tiveram substituições associadas à resistência ao INI, N155H (2); Q148R; Q148Q/R + N155N/H (2). A substituição para INI, L74I foi observada em 4/7 indivíduos. O genótipo da Integrase e o teste de fenótipo falharam para um indivíduo e o fenótipo do cabotegravir não estava disponível para outro. As alterações de *fold change* para os indivíduos Q8W variaram de 0,6 a 9,1 para cabotegravir, 0,8 a 2,2 para dolutegravir e 0,8 a 1,7 para bictegravir.

No braço Q4W, nenhum dos indivíduos apresentou substituições para resistência associada à RPV ou ao INSTI na linha de base. Um indivíduo teve a substituição para ITRNN, G190Q, em combinação com o polimorfismo ITRNN, V189I. No momento do SVF, um indivíduo tinha mutações associadas à resistência à rilpivirina em tratamento, K101E + M230L e o outro preservou as substituições ITRNN G190Q + V189I com a adição de V179V/I. Ambos os indivíduos apresentaram suscetibilidade fenotípica reduzida à RPV. Ambos os indivíduos também tiveram mutações associadas à resistência ao INI, Q148R + E138E/K ou N155N/H no SVF e 1 o indivíduo teve susceptibilidade reduzida ao CAB. Nenhum dos indivíduos teve a substituição para INI, L74I. As alterações de *fold change* para os indivíduos Q4W foram 1,8 e 4,6 para cabotegravir, 1,0 e 1,4 para dolutegravir e 1,1 e 1,5 para bictegravir.

#### Efeitos no eletrocardiograma

Em um estudo randomizado, controlado por placebo, cruzado (*cross-over*), de três períodos, 42 indivíduos saudáveis foram randomizados em 6 sequências aleatórias e receberam três doses de administração oral de placebo, cabotegravir 150 mg a cada 12 horas ( $C_{max}$  média no estado de equilíbrio foi aproximadamente 2,8 vezes, 5,4 vezes e 5,6 vezes acima da dose oral uma vez ao dia de 30 mg, da dose mensal de 400 mg de cabotegravir injetável e da dose de 600 mg a cada 2 meses de cabotegravir injetável, respectivamente) ou dose única de 400 mg de moxifloxacino (controle ativo). Após o ajuste basal e do placebo, a alteração máxima pareada pelo tempo na média do QTc baseada no método de correção de Fridericia (QTcF) para o cabotegravir foi de 2,62 ms (IC superior de 90% unilateral: 5,26 ms). O cabotegravir não prolongou o intervalo QTc durante 24 horas pós-dose.

#### Propriedades Farmacocinéticas

A farmacocinética do cabotegravir é semelhante entre indivíduos saudáveis e infectados por HIV. A variabilidade PK do cabotegravir é moderada a alta. Em indivíduos infectados por HIV que participaram dos estudos de Fase III, o CVb% entre indivíduos para  $C_{tau}$  variou de 39 a 48%. Observou-se maior variabilidade entre indivíduos, variando de 41+ a 89% com a administração de doses única da injeção de cabotegravir de ação prolongada (ver Tabela 6).

**Tabela 6 Parâmetros farmacocinéticos após cabotegravir por via oral uma vez ao dia e início, mensal e a cada 2 meses de injeções intramusculares de continuação**

Fase de Dosagem	Regime de dosagem	Média geométrica (5°, 95° percentil) <sup>a</sup>		
		AUC <sub>(0-tau)</sub> <sup>b</sup> ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$C_{tau}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )
Introdução oral <sup>c</sup>	30 mg diariamente	145 (93,5 , 224)	8,0 (5,3 , 11,9)	4,6 (2,8 , 7,5)
Injeção inicial <sup>d</sup>	600 mg IM dose inicial	1591 (714, 3245)	8,0 (5,3 , 11,9)	1,5 (0,65 , 2,9)
Injeção mensal <sup>e</sup>	400 mg IM mensal	2415 (1494, 3645)	4,2 (2,5 , 6,5)	2,8 (1,7 , 4,6)
Injeção a cada de 2 meses <sup>e</sup>	600 mg IM a cada 2 meses	3764 (2431, 5857)	4,0 (2,3 , 6,8)	1,6 (0,8 , 3,0)

<sup>a</sup> Os valores dos parâmetros farmacocinéticos (PK) foram baseados em estimativas post-hoc individuais de modelos de PK da população para pacientes em FLAIR e ATLAS para o regime oral, inicial e mensal; e no ATLAS-2M para o regime a cada 2 meses.



## Vocabria® suspensão injetável de liberação prolongada

### Modelo de texto de bula - Profissional de Saúde

b tau é o intervalo de dosagem: 24 horas para administração oral; 1 mês para mensal e 2 meses para cada 2 meses para injeções IM de suspensão injetável de liberação prolongada.

c Os valores dos parâmetros farmacocinéticos de introdução oral representam o estado de equilíbrio.

d Os valores de  $C_{max}$  da injeção inicial refletem principalmente a dosagem oral porque a injeção inicial foi administrada no mesmo dia da última dose oral; no entanto, os valores de  $AUC_{(0-tau)}$  e  $C_{tau}$  refletem a injeção inicial. Quando administrado sem OLI (DTI n = 110), a média geométrica observada (5°, 95° percentil) CAB  $C_{max}$  (1 semana após a injeção inicial) foi de 1,89 µg / mL (0,438, 5,69) e CAB  $C_{tau}$  foi 1,43 µg / mL ( 0,403, 3,90).

e Os valores dos parâmetros farmacocinéticos da injeção mensal e a cada 2 meses representam os dados da semana 48.

#### Absorção

A injeção de cabotegravir exibe farmacocinética limitada à absorção, porque o cabotegravir é absorvido lentamente para a circulação sistêmica do músculo do glúteo, resultando em concentrações plasmáticas sustentadas. Após uma dose única intramuscular, as concentrações plasmáticas de cabotegravir são detectáveis no primeiro dia e aumentam gradualmente até atingir concentração plasmática máxima com um  $T_{max}$  mediano de 7 dias. O cabotegravir foi detectado no plasma até 52 semanas ou mais após a administração de uma injeção única. O estado de equilíbrio farmacocinético é alcançado em 44 semanas.

A exposição plasmática ao CAB aumenta proporcionalmente ou um pouco menos que proporcionalmente à dose após injeção única e repetida por via IM de doses variando de 100 a 800 mg.

#### Distribuição

O cabotegravir é altamente ligado (aproximadamente > 99%) às proteínas plasmáticas humanas, com base em dados *in vitro*. Após a administração de comprimidos orais, o volume de distribuição aparente oral médio ( $V_z/F$ ) no plasma foi de 12,3 L. Nos humanos, o volume de distribuição aparente do compartimento central ( $V_c/F$ ) estimado do cabotegravir plasmático foi de 5,27 L e o volume de distribuição aparente do compartimento periférico ( $V_p/F$ ) foi de 2,43 L. Essas estimativas de volume, juntamente com suposição de alta biodisponibilidade (F), sugerem alguma distribuição do cabotegravir para o espaço extracelular. O cabotegravir está presente no trato genital feminino e masculino. As medianas das razões tecido cervical e vaginal:plasma variaram de 0,16 a 0,28 e as medianas tecido retal:plasma foram  $\leq 0,08$  após uma única injeção IM de 400mg nas semanas 4, 8 e 12 após a administração.

O cabotegravir está presente no líquido cefalorraquidiano (LCR). Em indivíduos vivendo com HIV que recebem um regime de cabotegravir injetável + rilpivirina injetável, a razão da concentração do cabotegravir no LCR para o plasma [mediana (intervalo)] (n = 16) foi de 0,003 (0,002 a 0,004), uma semana após administração de cabotegravir injetável (Q4W ou Q8W) no estado de equilíbrio. Consistente com as concentrações terapêuticas de cabotegravir no LCR, o RNA do HIV-1 no LCR (n = 16) foi <50 c/mL em 100% e <2 c/mL em 15/16 (94%) dos indivíduos. No mesmo momento, RNA do HIV-1 no plasma (n = 18) foi <50 c/mL em 100% e <2 c/mL em 12/18 (66,7%) dos indivíduos.

#### Metabolismo

O cabotegravir é principalmente metabolizado pela UGT1A1 com um componente UGT1A9 menor. O cabotegravir é o composto circulante predominante no plasma, representando > 90% do radiocarbono total no plasma. Após administração oral em humanos, o cabotegravir é eliminado principalmente pelo metabolismo; a eliminação renal do cabotegravir inalterado é baixa (<1% da dose). Quarenta e sete por cento da dose oral total são excretados como cabotegravir inalterado nas fezes. Não se sabe se tudo ou parte disso se deve ao fármaco não absorvido ou excreção biliar do conjugado glicuronizado, que pode ser degradado posteriormente para formar o composto original no lúmen intestinal. Observou-se que o cabotegravir pode estar presente em amostras de bile duodenal. O metabólito do ácido glicurônico também estava presente em algumas, mas não todas as amostras de bile duodenal. Vinte e sete por cento da dose oral total é excretada na urina, principalmente como um metabólito de glicuronídeo (75% da radioatividade da urina, 20% da dose total).

#### Eliminação

A meia-vida aparente média da fase terminal do cabotegravir é limitada à taxa de absorção e é estimada em 5,6 a 11,5 semanas após uma injeção IM de dose única. A meia-vida aparente significativamente mais longa em comparação com a administração oral reflete a absorção do local da injeção para a circulação sistêmica. O  $CL/F$  aparente foi de 0,151 L/h.

#### Populações especiais de pacientes

##### Gênero

As análises farmacocinéticas populacionais não revelaram efeito clinicamente relevante do gênero na exposição ao cabotegravir, portanto, nenhum ajuste de dose é necessário com base no gênero.

##### Raça

As análises farmacocinéticas populacionais não revelaram efeito clinicamente relevante da raça na exposição ao cabotegravir, portanto, nenhum ajuste de dose é necessário com base na raça.

##### IMC

As análises farmacocinéticas populacionais não revelaram efeito clinicamente relevante do IMC na exposição ao cabotegravir, portanto, nenhum ajuste de dose é necessário com base no IMC.

##### Idosos

A análise farmacocinética populacional do cabotegravir não revelou efeito clinicamente relevante da idade na exposição ao cabotegravir. Os dados farmacocinéticos do cabotegravir em indivíduos com idade > 65 anos são limitados.

##### Insuficiência renal

Não foram observadas diferenças farmacocinéticas clinicamente importantes entre indivíduos com insuficiência renal grave ( $CrCL < 30$  mL/min e não dialíticos) e indivíduos saudáveis pareados. Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com insuficiência renal leve ( $CL$  creatinina

## Vocabria<sup>®</sup> suspensão injetável de liberação prolongada

### Modelo de texto de bula - Profissional de Saúde

≥60mL/min a <90mL/min), moderada (CL creatinina ≥30mL/min a 60mL/min) ou grave (CL creatinina ≥15mL/min a <30mL/min) e não dialítico. O cabotegravir não foi estudado em pacientes em diálise.

#### **Insuficiência hepática**

Não foram observadas diferenças farmacocinéticas clinicamente importantes entre indivíduos com insuficiência hepática moderada e indivíduos saudáveis pareados. Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com insuficiência hepática leve a moderada (pontuação de Child-Pugh A ou B). O efeito da insuficiência hepática grave (pontuação de Child-Pugh C) na farmacocinética do cabotegravir não foi estudado.

#### **Coinfecção por hepatite B ou C**

Existem dados limitados para o uso de cabotegravir em indivíduos com coinfecção por vírus de hepatite C. Não existem dados para o uso de cabotegravir em indivíduos com coinfecção por vírus de hepatite B.

#### **Polimorfismos em enzimas metabolizadoras de fármacos**

Em uma metanálise de indivíduos saudáveis e vivendo com HIV, indivíduos vivendo com HIV com genótipos UGT1A1 que conferem um metabolismo pobre do cabotegravir tiveram um aumento de 1,2 vezes na AUC,  $C_{max}$  e  $C_{tau}$  médias do cabotegravir no estado de equilíbrio após administração de cabotegravir injetável vs. aumento médio de 1,38 vezes após a administração oral de cabotegravir. Isso foi semelhante ao aumento médio de 1,3 a 1,5 vezes no estado de equilíbrio do cabotegravir, AUC,  $C_{max}$  e  $C_{tau}$  do cabotegravir observado após cabotegravir oral em indivíduos saudáveis e vivendo com HIV combinados. Essas diferenças não são consideradas clinicamente relevantes. Polimorfismos em UGT1A9 não foram associados a diferenças na farmacocinética do cabotegravir, portanto, não é necessário ajuste de dose em indivíduos com polimorfismos em UGT1A1 ou UGT1A9.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Vocabria<sup>®</sup> é contraindicado para pacientes:

- com hipersensibilidade conhecida ao cabotegravir ou a qualquer um dos excipientes da suspensão injetável;
- recebendo rifampicina, rifapentina, fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, oxcarbazepina ou outros medicamentos indutores fortes da enzima UGT1A1 (ver Interações Medicamentosas (item 6)).

Vocabria<sup>®</sup> é indicado para o tratamento de HIV apenas em combinação com rilpivirina, portanto, a bula da rilpivirina também deve ser consultada.

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

##### **Reações de hipersensibilidade**

Foram relatadas reações de hipersensibilidade associadas a inibidores de integrase. Essas reações foram caracterizadas por erupção cutânea, achados constitucionais e, algumas vezes, disfunção orgânica, incluindo lesão hepática. Interromper imediatamente o cabotegravir e outros agentes suspeitos, caso sinais ou sintomas de hipersensibilidade sejam desenvolvidos (incluindo, mas não se limitando a, erupção cutânea grave ou erupção cutânea acompanhada de febre, mal-estar geral, fadiga, dores musculares ou articulares, bolhas, lesões orais, conjuntivite, edema facial, hepatite, eosinofilia ou angioedema). O estado clínico, incluindo aminotransferases hepáticas, deve ser monitorado e terapia apropriada deve ser iniciada. (ver Posologia e Modo de Usar, Contraindicações e Reações Adversas)

##### **Hepatotoxicidade**

Foi relatada hepatotoxicidade em um número limitado de pacientes recebendo cabotegravir com ou sem doença hepática preexistente conhecida (ver Reações adversas).

O monitoramento da bioquímica do fígado é recomendado e o tratamento com cabotegravir deve ser descontinuado se houver suspeita de hepatotoxicidade.

##### **Distúrbios depressivo**

Distúrbios depressivos foram relatados em ensaios clínicos e os pacientes devem ser avaliados regularmente quanto a sintomas depressivos e causalidade com o tratamento para determinar se o benefício do tratamento continua superando os riscos.

##### **Propriedades de ação prolongada da injeção de cabotegravir**

Concentrações residuais da injeção de cabotegravir podem permanecer na circulação sistêmica dos pacientes por períodos prolongados (até 12 meses ou mais), portanto, os médicos devem levar em consideração as características de liberação prolongada do cabotegravir quando o medicamento for descontinuado (ver Interações Medicamentosas (item 6), Gravidez e Lactação e Superdosagem).

##### **Risco de resistência após a descontinuação do tratamento**

Para minimizar o risco de desenvolver resistência viral, é essencial adotar um regime antirretroviral alternativo totalmente supressivo, em até um mês após a injeção final de cabotegravir quando administrado mensalmente e, em até dois meses após a injeção final de cabotegravir quando administrado a cada 2 meses.

Se houver suspeita de falha virológica, um regime alternativo deve ser adotado assim que possível.

##### **Interações medicamentosas**

Deve-se ter cuidado ao prescrever cabotegravir com medicamentos que possam reduzir sua exposição (ver Interações Medicamentosas).



## Vocabria® suspensão injetável de liberação prolongada

### Modelo de texto de bula - Profissional de Saúde

#### **Infecções oportunistas**

Pacientes que recebem cabotegravir ou qualquer outra terapia antirretroviral ainda podem desenvolver infecções oportunistas e outras complicações da infecção por HIV. Portanto, os pacientes devem permanecer sob rigorosa observação clínica por médicos com experiência no tratamento dessas doenças associadas ao HIV.

#### **Tratamento concomitante com rilpivirina**

O cabotegravir é indicado para o tratamento do HIV em combinação com rilpivirina, portanto, a bula da rilpivirina deve ser consultada.

#### **Gravidez e Lactação**

##### **Fertilidade**

Estudos em animais indicam que não há efeitos do cabotegravir na fertilidade masculina ou feminina (ver Informações Não Clínicas, abaixo).

##### **Gravidez**

Não existem estudos de cabotegravir em mulheres grávidas. O efeito na gravidez humana é desconhecido.

O cabotegravir não foi teratogênico quando estudado em ratas e coelhas prenhes, mas causou um atraso no parto que foi associado à redução da sobrevivência e viabilidade da prole de ratos em exposições superiores às doses terapêuticas (ver Informações Não Clínicas, abaixo). A relevância para a gravidez humana é desconhecida.

O cabotegravir deve ser utilizado durante a gestação apenas se o benefício esperado justificar o potencial risco ao feto.

O cabotegravir foi detectado na circulação sistêmica por até 12 meses ou mais após a uma injeção, portanto, deve-se considerar o potencial de exposição ao feto durante a gravidez (ver Advertências e Precauções).

##### **Lactação**

Os especialistas da área de saúde recomendam que, sempre que possível, as mulheres vivendo com HIV não amamentem seus bebês para evitar a transmissão do HIV. Em situações em que o uso de fórmulas infantis não é viável, as diretrizes locais para amamentação e tratamento devem ser seguidas ao considerar o aleitamento materno durante o tratamento antirretroviral.

Espera-se que o cabotegravir seja secretado no leite humano com base em dados com animais, embora isso não tenha sido confirmado em humanos. O cabotegravir pode estar presente no leite humano por até 12 meses ou mais após a última administração de cabotegravir injetável.

#### **Categoria C de risco na gravidez.**

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

#### **Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas**

Não houve estudos para investigar o efeito do cabotegravir sobre a capacidade de dirigir ou operar máquinas. É preciso levar em conta o estado clínico do paciente e o perfil de eventos adversos de cabotegravir ao avaliar essa capacidade.

#### **Informações Não-Clínicas**

##### **Carcinogênese/Mutagênese**

O cabotegravir não foi mutagênico ou clastogênico com uso de testes *in vitro* em bactérias e cultura de células de mamíferos, e nem em teste do micronúcleo *in vivo* em ratos. O cabotegravir não foi carcinogênico em estudos em longo prazo em camundongos e ratos.

#### **Toxicologia Reprodutiva**

##### **Fertilidade**

O cabotegravir quando administrado por via oral em ratos machos e fêmeas a 1000 mg/kg/dia (> 30 vezes a exposição em humanos na Dose Máxima Recomendada para Humanos [MRHD] de 30 mg por via oral ou na dose de 400 mg IM) por até 26 semanas não causou efeitos adversos nos órgãos reprodutores dos machos ou fêmeas ou na espermatogênese. Não foi observado nenhum efeito funcional no acasalamento ou na fertilidade dos machos ou fêmeas em ratos que receberam cabotegravir em doses de até 1000 mg/kg/dia.

##### **Gravidez**

Em um estudo de desenvolvimento embrionário, não houve desfechos adversos no desenvolvimento após a administração oral de cabotegravir à coelhas prenhes em doses até 2000mg/kg/dia (0,66 vezes a exposição em humanos na MRHD de 30 mg por via oral ou aproximadamente 1 vez a dose IM de 400 mg) ou a ratas prenhes em doses de até 1000 mg/kg/dia (> 30 vezes a exposição em humanos na MRHD de 30 mg por via oral ou a dose de IM de 400 mg). Em ratos, alterações no crescimento fetal (diminuição do peso corporal) na ausência de toxicidade materna foi observada em 1000 mg/kg/dia. Estudos em ratas prenhes mostraram que o cabotegravir atravessa a placenta e pode ser detectado no tecido fetal.

Dados não clínicos de estudos pré e pós-natal (PPN) em ratos com 1.000 mg/kg/dia (> 30 vezes a exposição em humanos na MRHD de 30 mg por via oral ou na dose IM de 400 mg), o cabotegravir atrasou o início do parto e, em algumas ratas, esse atraso foi associado com um maior número de natimortos e mortalidade neonatal imediatamente após o nascimento. Uma dose mais baixa de 5 mg/kg/dia de cabotegravir (> 10 vezes a exposição em humanos na MRHD de 30 mg por via oral ou na dose IM de 400 mg) não se associou ao atraso no parto ou à mortalidade em ratos. Em estudos com coelhos e ratos, não houve efeito na sobrevivência quando os fetos foram paridos por cesariana. Quando filhotes de ratos nascidos de mães tratadas com cabotegravir foram adotados ao nascimento e amamentados por mães controle, incidências similares de mortalidade foram observadas.

##### **Toxicologia e/ou farmacologia animal**

O efeito do tratamento diário prolongado com doses elevadas de cabotegravir tem sido avaliado em estudos de toxicidade de dose oral repetida em ratos (26 semanas) e em macacos (39 semanas). Não houve efeitos adversos relacionados ao fármaco em ratos ou macacos que receberam cabotegravir por via oral em doses de até 1000 mg/kg/dia ou 500 mg/kg/dia, respectivamente.

## Vocabria® suspensão injetável de liberação prolongada

### Modelo de texto de bula - Profissional de Saúde

No estudo de toxicidade de 14 dias em macacos, uma dose de 1000 mg/kg/dia não foi tolerada e resultou em morbidade associada a efeitos gastrointestinais (GI) (perda de peso corporal, vômitos, fezes soltas/aquosas e desidratação moderada a grave).

No estudo de toxicidade de 28 dias em macacos, a exposição no final do estudo a 500 mg/kg/dia foi semelhante à alcançada no estudo de 14 dias a 1000 mg/kg/dia. Isso sugere que a intolerância gastrointestinal observada no estudo de 14 dias foi o resultado da administração local de medicamentos e não toxicidade sistêmica.

Em um estudo de 3 meses em ratos, quando o cabotegravir foi administrado por injeção subcutânea (SC) (até 100 mg/kg/dose); injeção IM mensal (até 75 mg/kg/dose) ou injeção SC semanal (100 mg/kg/dose), não houve efeitos adversos observados e nenhuma nova toxicidade para órgãos-alvo (em exposições > 30 vezes a exposição em humanos na MRHD da dose IM de 400 mg).

#### Populações Especiais

Ver Populações Especiais de Pacientes em Características Farmacológicas.

#### 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O cabotegravir é indicado para o tratamento do HIV em combinação com rilpivirina, portanto, a bula da rilpivirina deve ser consultada para interações associadas.

#### Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, a injeção de cabotegravir não deve ser misturada com outros medicamentos.

#### Efeito do cabotegravir na farmacocinética de outros agentes

*In vivo*, o cabotegravir não teve efeito sobre o midazolam, um substrato da CYP3A4. O cabotegravir não é um inibidor clinicamente relevante das seguintes enzimas e transportadores: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15 e UGT2B17, gp-P, proteína de resistência do câncer de mama (BCRP), bomba de exportação de sais biliares (BSEP), transportador de cátions orgânicos (OCT) 1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, proteína transportadora do sistema de efluxo de múltiplos fármacos e toxinas (MATE) 1, MATE 2-K, proteína de resistência a múltiplas drogas (MRP) 2 ou MRP4.

O cabotegravir inibiu *in vitro* os transportadores de ânions orgânicos (OAT) 1 ( $IC_{50} = 0,81 \mu M$ ) e OAT3 ( $IC_{50} = 0,41 \mu M$ ), no entanto, na modelagem farmacocinética de base fisiológica (PBPK), interação com substratos OAT em concentrações clinicamente relevantes não é esperada.

*In vitro*, o cabotegravir não induziu CYP1A2, CYP2B6 ou CYP3A4.

Com base nesses dados e nos resultados de estudos de interação medicamentosa, não é esperado que o cabotegravir afete a farmacocinética dos fármacos que são substratos dessas enzimas ou transportadores.

Com base no perfil *in vitro* e clínico de interação medicamentosa, não é esperado que o cabotegravir altere as concentrações de outros medicamentos antirretrovirais, incluindo inibidores de protease, inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa, inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa, inibidores da integrase, inibidores de entrada e ibalizumabe.

#### Efeito de outros agentes na farmacocinética do cabotegravir

O cabotegravir é metabolizado principalmente pelo UGT1A1 com alguma contribuição do UGT1A9. Espera-se que os medicamentos que são fortes indutores de UGT1A1 ou UGT1A9 diminuam as concentrações de plasma de cabotegravir levando à falta de eficácia (ver Contraindicações).

Simulações usando o modelo PBPK mostram que nenhuma interação clinicamente significativa é esperada após a administração concomitante de cabotegravir com fármacos que inibem as enzimas UGT.

*In vitro*, o cabotegravir não foi um substrato do OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1 ou OCT1.

O cabotegravir é um substrato da gp-P e da BCRP, no entanto, devido à sua alta permeabilidade, não se espera nenhuma alteração na absorção quando coadministrado com inibidores da gp-P ou BCRP.

Não foram realizados estudos de interação medicamentosa com cabotegravir injetável. Os dados de interação do fármaco fornecidos na Tabela 7 são obtidos a partir de estudos com cabotegravir oral.

## Vocabria® suspensão injetável de liberação prolongada

### Modelo de texto de bula - Profissional de Saúde

Tabela 7 Interações medicamentosas

Classe do fármaco concomitante: Nome do fármaco	Efeito sobre a concentração do cabotegravir ou do fármaco concomitante	Comentário clínico
<b>Antirretrovirais</b>		
Inibidor Não Nucleosídeo da Transcriptase Reversa: etravirina (ETR)	cabotegravir ↔ AUC ↑ 1% C <sub>máx</sub> ↑ 4% C <sub>t</sub> ↔ 0%	A etravirina não alterou significativamente as concentrações plasmáticas do cabotegravir. Nenhum ajuste de dose é necessário.
Inibidor Não Nucleosídeo da Transcriptase Reversa: rilpivirina	cabotegravir ↔ AUC ↑ 12% C <sub>máx</sub> ↑ 5% C <sub>t</sub> ↑ 14%  rilpivirina ↔ AUC ↓ 1% C <sub>máx</sub> ↓ 4% C <sub>t</sub> ↓ 8%	A rilpivirina não alterou significativamente as concentrações plasmáticas do cabotegravir ou vice-versa. Nenhum ajuste de dose do cabotegravir é necessário quando coadministrado com rilpivirina.
<b>Outros fármacos</b>		
rifampicina	cabotegravir ↓ AUC ↓ 59% C <sub>máx</sub> ↓ 6%	A rifampicina diminuiu significativamente as concentrações plasmáticas de cabotegravir, o que provavelmente resultará em perda de efeito terapêutico. A coadministração de cabotegravir com rifampicina é contraindicada. Recomendações posológicas para a coadministração de cabotegravir (oral e injetável) com rifampicina não foram estabelecidas.
rifapentina	cabotegravir ↓	A rifapentina pode diminuir significativamente as concentrações plasmáticas do cabotegravir. O uso concomitante é contraindicado.
rifabutina	cabotegravir ↓ AUC ↓ 21% C <sub>máx</sub> ↓ 17% C <sub>t</sub> ↓ 26%	A rifabutina pode diminuir as concentrações plasmáticas do cabotegravir, o uso concomitante deve ser evitado.
Anticonvulsivantes: carbamazepina oxcarbazepina fenitoína fenobarbital	cabotegravir ↓	Os indutores metabólicos podem diminuir significativamente as concentrações plasmáticas do cabotegravir. O uso concomitante é contraindicado.
Antiácidos (por exemplo, magnésio, cálcio ou alumínio)	cabotegravir ↓	A interação não é relevante após administração parenteral.
Contraceptivos orais (etinilestradiol (EE) e levonorgestrel)	EE ↔ AUC ↑ 2% C <sub>máx</sub> ↓ 8% C <sub>t</sub> ↔ 0% LNG ↔	O cabotegravir não alterou significativamente as concentrações plasmáticas do etinilestradiol e do levonorgestrel a uma extensão clinicamente relevante. Nenhum ajuste da dose dos contraceptivos é necessário quando administrado com cabotegravir.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

### Cuidados de Armazenamento

Mantenha o produto na embalagem original e em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Não congelar. O prazo de validade é de 36 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem externa do produto.

### Cuidados de Armazenamento Após Abertura

Uma vez que a suspensão tenha sido aspirada para a seringa, a injeção deve ser administrada assim que possível, mas pode ser armazenada por até 2 horas em temperatura ambiente. Se forem excedidas 2 horas, o medicamento, a seringa e a agulha devem ser descartados.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

### Aspectos físicos / Características organolépticas

Vocabria® se apresenta em frasco-ampola de vidro contendo 200 mg/mL de suspensão injetável de liberação prolongada de cor branca a rosa clara.

## Vocabria® suspensão injetável de liberação prolongada

### Modelo de texto de bula - Profissional de Saúde

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**  
**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

#### 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

##### Posologia

A terapia deverá ser iniciada por um médico com experiência no tratamento da infecção por HIV. Antes de iniciar o tratamento com cabotegravir, o médico deve selecionar cuidadosamente os pacientes que concordam com o esquema de injeção exigido e aconselhar os pacientes sobre a importância da adesão às consultas de dosagem agendadas para ajudar a manter a supressão viral e reduzir o risco de rebote viral e potencial desenvolvimento de resistência com perda doses.

O cabotegravir é indicado para o tratamento do HIV em combinação com rilpivirina, portanto, a bula da rilpivirina deve ser consultada para a dose recomendada.

Consulte as instruções de uso para obter o procedimento detalhado de injeção passo a passo (ver Modo de Usar). Siga cuidadosamente estas instruções ao preparar a suspensão injetável para evitar vazamentos.

A injeção de cabotegravir deve ser administrada por um profissional de saúde.

Ao administrar a injeção de cabotegravir, os profissionais de saúde devem levar em consideração o IMC do paciente para garantir que o comprimento da agulha seja suficiente para atingir o músculo glúteo.

As injeções de cabotegravir e rilpivirina devem ser administradas em locais de injeção separados no glúteo durante a mesma visita.

##### Método de Administração

##### Adultos

##### Injeção de Início

No último dia da terapia antirretroviral anterior ou introdução oral, a dose inicial recomendada da injeção de cabotegravir é uma injeção intramuscular única de 3 mL (600 mg).

##### Injeção de Continuação

Após a injeção de início, a dose de continuação recomendada da injeção de cabotegravir é uma injeção intramuscular única de 2 mL (400 mg), administrada mensalmente. Os pacientes podem receber injeções até 7 dias antes ou após a data da dosagem programada mensal de 2 mL (ver Tabela 8).

**Tabela 8 Esquema Posológico Recomendado Para Introdução Oral e Dose Mensal Intramuscular**

	INJEÇÃO DE INÍCIO	INJEÇÕES DE CONTINUAÇÃO
Medicamento	Início de tratamento com Vocabria® suspensão injetável no mês 1 (no último dia de terapia com antirretroviral ou introdução oral de cabotegravir, se usado)	Um mês após a injeção de iniciação e mensalmente em diante
Cabotegravir	3 mL (600 mg)	2 mL (400 mg)
Rilpivirina	3 mL (900 mg)	2 mL (600 mg)

##### Dosagem a cada 2 meses (suspensão injetável)

##### Injeções de Início

No último dia da terapia antirretroviral anterior ou introdução oral, a dose inicial recomendada da injeção de cabotegravir é uma injeção intramuscular única de 3 mL (600 mg). Um mês depois, uma segunda injeção intramuscular de 3 mL (600 mg) deve ser administrada. Os pacientes podem receber a segunda injeção de início de 3 mL (600 mg) até 7 dias antes ou depois da data do esquema posológico.

##### Injeção de Continuação

Após a segunda injeção de início, a dose de continuação recomendada da injeção de cabotegravir é uma injeção intramuscular única de 3 mL (600 mg) administrada a cada 2 meses. Os pacientes podem receber injeções até 7 dias antes ou após a data do esquema posológico de 3 mL a cada 2 meses (ver Tabela 9).

## Vocabria® suspensão injetável de liberação prolongada

### Modelo de texto de bula - Profissional de Saúde

**Tabela 9 Esquema Posológico Recomendado Para Introdução Oral e Dose Intramuscular a Cada 2 Meses**

	<b>INJEÇÃO DE INÍCIO</b> (intervalo de um mês)	<b>INJEÇÕES DE CONTINUAÇÃO</b> (intervalo de dois meses)
<b>Medicamento</b>	<b>Início de tratamento com Vocabria® suspensão injetável: no mês 1 (no último dia de terapia com antirretroviral atual ou introdução oral de cabotegravir, se usado) e mês 2 ou após introdução oral: meses 2 e 3</b>	<b>Dois meses após a última injeção de iniciação e a cada 2 meses em diante</b>
Cabotegravir	3 mL (600 mg)	3 mL (600 mg)
Rilpivirina	3 mL (900 mg)	3 mL (900 mg)

#### Mudanças na frequência de dosagem

##### Recomendações de Dosagem ao Trocar de Injeções Mensais para a Cada 2 Meses

Pacientes que trocaram o esquema de injeção de continuação mensal para um esquema posológico de injeção de continuação a cada 2 meses devem receber 3 mL (600 mg) da injeção intramuscular única de cabotegravir um mês após a última dose da injeção de continuação de 2 mL (400 mg) e, em seguida, 3 mL (600 mg) a cada 2 meses posteriormente.

##### Recomendações de Dosagem ao alternar de injeções a cada 2 meses para mensais

Pacientes que trocaram de um esquema de injeção de continuação a cada 2 meses para um esquema de posologia de continuação mensal devem receber uma injeção intramuscular única de 400 mg de cabotegravir 2 meses após a última dose de injeção de continuação de 600 mg e, em seguida, 400 mg mensalmente.

##### Perda de dose

A aderência ao esquema posológico da injeção é fortemente recomendada. Pacientes que perdem uma visita planejada de injeção devem ser reavaliados clinicamente para garantir que a retomada da terapia permaneça apropriada (consulte as Tabelas 10 e 11).

##### Perda da injeção mensal

Se um atraso de mais de 7 dias de uma visita de injeção programada não puder ser evitado, comprimidos de cabotegravir (30 mg) em combinação com comprimidos de rilpivirina (25 mg), uma vez ao dia, podem ser usados por 2 meses consecutivos. Alternativamente, qualquer outro regime antirretroviral oral totalmente supressivo pode ser usado até que as injeções sejam retomadas. A alternativa de uso de qualquer outro esquema antirretroviral oral totalmente supressivo é para casos de indisponibilidade de CAB + RPV oral. As diretrizes atuais de tratamento do HIV devem ser consideradas ao selecionar o regime.

A primeira dose da terapia oral deve ser administrada em um mês (+/- 7 dias) após a última dose da injeção de cabotegravir ou rilpivirina. A dosagem de injeção deve ser retomada no dia em que a dose oral for concluída, conforme recomendado na Tabela 10.

**Tabela 10 Recomendações de Dosagem de Injeção Após Injeções Perdidas ou Terapia Oral Para Pacientes em Dosagem de Injeção Mensal**

<b>Tempo desde a última injeção</b>	<b>Recomendação</b>
<b>≤ 2 meses:</b>	Continuar com o esquema posológico de injeção mensal de 2 mL (400 mg) assim que possível
<b>&gt; 2 meses</b>	Reiniciar o paciente na dose de 3 mL (600 mg), e então continuar o esquema posológico de injeção mensal de 2 mL (400 mg)

##### Perda da Injeção de 2 meses

Se um atraso de mais de 7 dias de uma visita de injeção programada não puder ser evitado, comprimidos de cabotegravir (30 mg) em combinação com comprimidos de rilpivirina (25 mg), uma vez ao dia, podem ser usados por 2 meses consecutivos. Alternativamente, qualquer outro regime antirretroviral oral totalmente supressivo pode ser usado até que as injeções sejam retomadas. A alternativa de uso de qualquer outro esquema antirretroviral oral totalmente supressivo é para casos de indisponibilidade de CAB + RPV oral. As diretrizes atuais de tratamento do HIV devem ser consideradas ao selecionar o regime.

A primeira dose da terapia oral deve ser administrada em dois meses (+/- 7 dias) após a última dose da injeção de cabotegravir ou rilpivirina. A dosagem de injeção deve ser retomada no dia em que a dose oral for concluída, conforme recomendado na Tabela 11.

## Vocabria® suspensão injetável de liberação prolongada

### Modelo de texto de bula - Profissional de Saúde

**Tabela 11 Recomendações de Dosagem de Injeção Após Injeções Perdidas ou Terapia Oral Para Pacientes em Dosagem de Injeção a Cada 2 Meses**

Visita de Injeção Perdida	Tempo desde a última injeção	Recomendações (todas as injeções são de 3 mL)
Injeção 2	≤ 2 meses	Reiniciar a injeção de 3 mL (600 mg) assim que possível e continuar com o esquema posológico de injeção bimensal
	> 2 meses	Reiniciar o paciente na dose de 3 mL (600 mg), seguido por uma segunda injeção de início de 3 mL (600 mg) um mês depois. Continuar a seguir o esquema posológico de injeção bimensal
Injeção 3 ou posterior	≤ 3 meses	Reiniciar com a injeção de 3 mL (600 mg) assim que possível e continuar com o esquema posológico de injeção bimensal
	> 3 meses	Reiniciar o paciente na dose de 3 mL (600 mg), seguido por uma segunda injeção de início de 3 mL (600 mg) um mês depois. Continuar a seguir o esquema posológico de injeção bimensal

#### Adolescentes e Crianças

A segurança e a eficácia do cabotegravir em crianças e adolescentes com menos de 18 anos não foram estabelecidas.

#### Idosos

Não é necessário ajuste posológico em pacientes idosos. Existem dados limitados disponíveis sobre uso de cabotegravir em pacientes com 65 anos de idade ou mais (ver Populações especiais de pacientes, em Características Farmacológicas).

#### Insuficiência renal

Não foram observadas diferenças farmacocinéticas clinicamente importantes entre indivíduos com insuficiência renal grave (CrCL <15 mL/min a <30mL/min e não dialíticos) e indivíduos saudáveis pareados. Não é necessário ajuste posológico em pacientes com insuficiência renal leve, moderada ou grave e que não estejam em diálise. O cabotegravir não foi estudado em pacientes em diálise (ver Populações especiais de pacientes, em Características Farmacológicas).

#### Insuficiência hepática

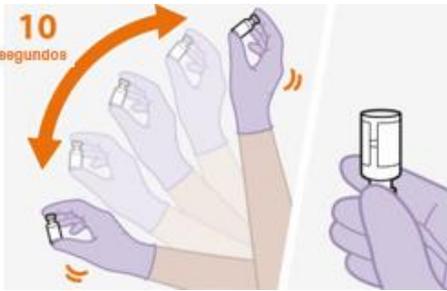
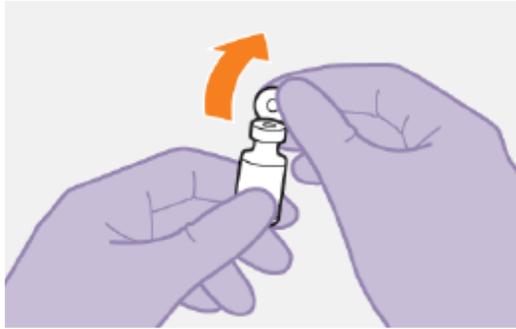
Não é necessário ajuste posológico em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada (Pontuação de Child-Pugh A ou B). O cabotegravir não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática grave (Pontuação de Child-Pugh C) (ver Populações especiais de pacientes, em Características Farmacológicas).

#### Modo de usar

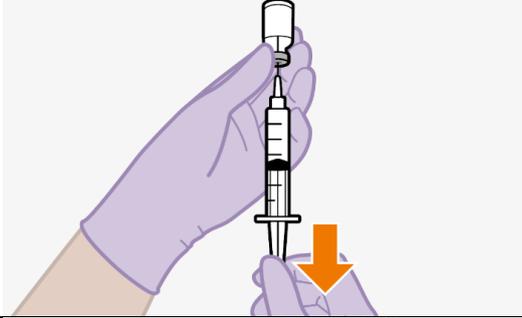
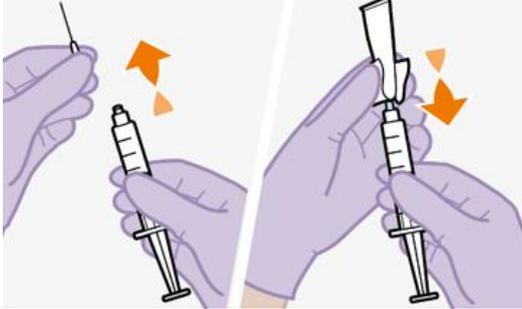
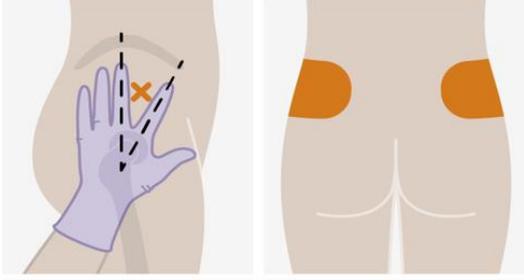
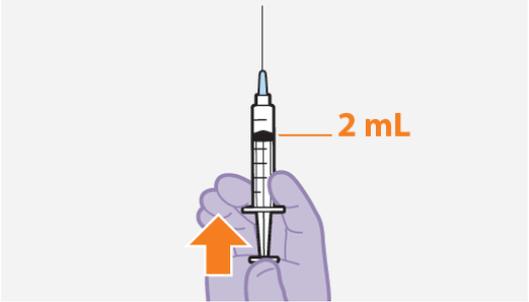
##### Instruções da injeção para uso

<p><b>Visão geral</b></p> <p>Uma dose completa requer duas injeções: <b>Vocabria®</b> e Rilpivirina.</p> <p><b>Vocabria®</b> é uma suspensão que não precisa de outra diluição ou reconstituição.</p> <p><b>Vocabria®</b> é apenas para uso intramuscular e deve ser administrado nos glúteos. A ordem de administração de <b>Vocabria</b> e Rilpivirina não é importante.</p> <p>As injeções de <b>Vocabria</b> (cabotegravir) e rilpivirina devem ser administradas em locais de injeção separados no glúteo durante a mesma visita.</p> <p><b>Nota:</b> O local do ventroglúteo é recomendado.</p>
<p><b>Sua embalagem contém</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 frasco de <b>Vocabria®</b></li> </ul> <p><b>Nota:</b> Considere a constituição física do paciente (IMC) e use o julgamento médico para selecionar um comprimento apropriado da agulha de injeção.</p>
<p><b>Para preparar a injeção</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 seringa <i>Luer-Lock</i> (5 mL)</li> <li>• 1 agulha de aspiração <i>Luer-Lock</i> ou dispositivo de aspiração (para extrair a suspensão)</li> </ul>
<p><b>Para administrar a injeção</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 agulha <i>Luer-Lock</i> adicional (use agulha de segurança, se disponível) de calibre 23, 1,5 polegadas</li> <li>• Considere a estrutura física do paciente, bem como a avaliação médica para selecionar o comprimento de agulha de injeção apropriado.</li> </ul>
<p><b>Você também vai precisar</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Luvas não estéreis</li> <li>• Lenços com álcool</li> <li>• Gazes</li> <li>• Um recipiente adequado para objetos cortantes</li> </ul>
<p><b>Antes da administração:</b></p>

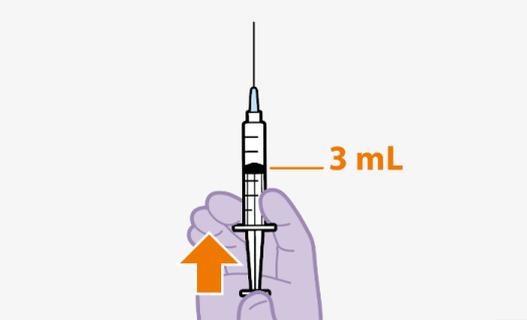
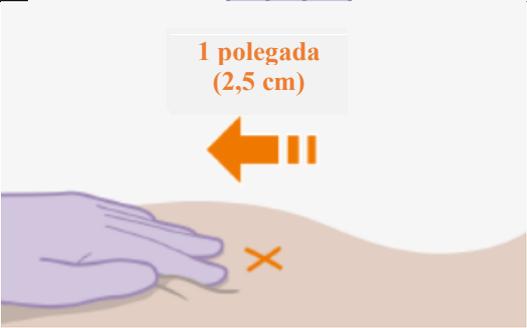
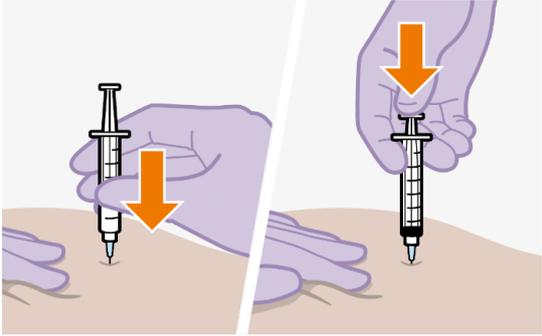
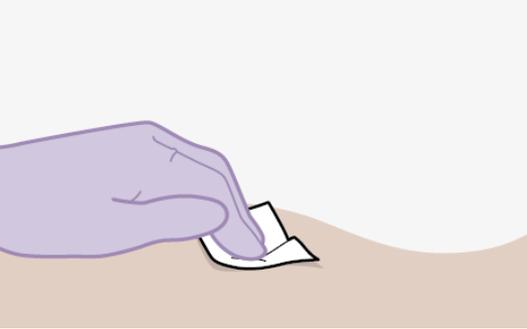
## Vocabria® suspensão injetável de liberação prolongada Modelo de texto de bula - Profissional de Saúde

<p>Certifique-se de que o frasco-ampola se encontrava armazenado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Após realizar a aspiração do medicamento para a seringa, a medicação pode permanecer na mesma por até 2 horas antes da injeção. As seringas cheias não devem ser colocadas na geladeira. Se o medicamento permanecer na seringa por mais de 2 horas, a seringa cheia e a agulha devem ser descartadas.</p>	
<p><b>Preparo</b></p>	
<p><b>1. Inspeção o frasco</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verifique se a data de validade não expirou.</li> <li>• Inspeção o frasco imediatamente. Se ver partículas estranhas, não use o produto.</li> </ul> <p><b>Nota:</b> O frasco de <b>Vocabria®</b> tem uma tonalidade marrom no vidro.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Não</b> use se a data de validade estiver vencida.</li> </ul>	<p><b>Verifique a data de validade e o medicamento</b></p> 
<p><b>2. Agite vigorosamente</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Segure o frasco firmemente e agite vigorosamente por 10 segundos.</li> <li>• Inverta o frasco e verifique a ressuspensão. Ela deve parecer uniforme. Se a suspensão não estiver uniforme, agite o frasco novamente.</li> <li>• Também é normal ver pequenas bolhas de ar.</li> </ul>	<p><b>10 segundos</b></p> 
<p><b>3. Retire a tampa do frasco</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Retire a tampa do frasco.</li> <li>• Limpe o tampão de borracha com um lenço embebido em álcool.</li> <li>• <b>Não</b> permita que nada toque na tampa de borracha depois de limpá-la.</li> </ul>	
<p><b>4. Prepare a seringa</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Retire a seringa da embalagem.</li> <li>• Conecte a agulha de aspiração à seringa.</li> <li>• aspire 1 mL de ar para dentro da seringa. Isso tornará mais fácil retirar o líquido mais tarde.</li> </ul>	

## Vocabria® suspensão injetável de liberação prolongada Modelo de texto de bula - Profissional de Saúde

<p><b>5. Aspire a dose lentamente</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Com a agulha / seringa ao frasco-ampola.</li> <li>Injetar 1 mL de ar de dentro da seringa (realizado na etapa anterior) para dentro do frasco.</li> </ul> <p>Retire lentamente o máximo possível do medicamento para a seringa. Pode ter mais medicamento do que a quantidade da dose.</p> <p><b>Nota:</b> Verifique se a suspensão parece uniforme e com coloração branca a rosa claro.</p>	
<p><b>6. Conecte a agulha de aplicação</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Retire a seringa do frasco.</li> <li>Abra a embalagem da agulha de aplicação de maneira que exponha a base da agulha.</li> <li>Mantendo a seringa na posição vertical, encaixe e gire firmemente a seringa na agulha de aplicação.</li> <li>Retire a embalagem da agulha.</li> </ul>	
<p><b>Injeção</b></p>	
<p><b>7. Prepare o local da injeção</b></p> <p>A injeção deve ser administrada no glúteo. Selecione as seguintes áreas para injeção:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ventroglútea, como mostrado (recomendado)</li> <li>Dorsoglútea (quadrante superior externo)</li> </ul> <p><b>Nota:</b> Apenas para uso intramuscular. <b>Não</b> injete por via intravenosa.</p>	 <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 5px;"> <span data-bbox="855 1357 1015 1391"><b>Ventroglútea</b></span> <span data-bbox="1129 1357 1278 1391"><b>Dorsoglútea</b></span> </div>
<p><b>8. Retire o líquido extra</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Segure a seringa com a agulha apontando para cima. Aperte o êmbolo na dose correta para remover o líquido extra e quaisquer bolhas de ar.</li> </ul> <p><b>Nota:</b> Limpe o local da injeção com um lenço embebido em álcool. Deixe a pele secar ao ar antes de continuar</p>	 <p style="text-align: center; margin-top: 5px;"><b>ou</b></p>

## Vocabria® suspensão injetável de liberação prolongada Modelo de texto de bula - Profissional de Saúde

	
<p><b>9. Estique a pele</b> Use a técnica de injeção em Z para minimizar o vazamento do medicamento do local da injeção.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Arraste firmemente a pele cobrindo o local da injeção, deslocando-o em cerca de 2,5 cm (uma polegada).</li> <li>• Mantenha-o nesta posição para a injeção.</li> </ul>	
<p><b>10. Injete a dose</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Insira a agulha na sua profundidade total ou profundidade suficiente para alcançar o músculo.</li> <li>• Ainda segurando a pele esticada - pressione lentamente o êmbolo todo para baixo.</li> <li>• Verifique se a seringa está vazia.</li> <li>• Retire a agulha e solte a pele esticada imediatamente.</li> </ul>	
<p><b>11. Avalie o local da injeção</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aplique pressão no local de injeção usando uma gaze.</li> <li>• Um pequeno curativo pode ser usado se ocorrer um sangramento.</li> </ul> <p><b>Não</b> massageie a área.</p>	
<p><b>Após a injeção</b></p>	

## Vocabria® suspensão injetável de liberação prolongada

### Modelo de texto de bula - Profissional de Saúde

<p><b>12. Descarte com segurança</b></p> <p>Descarte as agulhas, seringas e frascos usados de acordo com as leis de saúde e segurança.</p>	
<p><b>Perguntas e Respostas</b></p>	
<p><b>1. Por quanto tempo o medicamento pode ser deixado na seringa?</b></p> <p>É melhor injetar o medicamento (temperatura ambiente) o mais rápido possível após a sua preparação. No entanto, o medicamento pode permanecer na seringa por até 2 horas antes da injeção.</p> <p>Se forem excedidas 2 horas, o medicamento, a seringa e as agulhas devem ser descartadas.</p> <p><b>2. Por que preciso injetar ar no frasco?</b></p> <p>Injetar 1 mL de ar no frasco facilita a retirada da dose para a seringa.</p> <p>Sem ar, algum líquido pode fluir de volta para o frasco-ampola involuntariamente, deixando menos medicamento do que o previsto na seringa.</p> <p><b>3. A ordem em que eu administro os medicamentos é importante?</b></p> <p>Não, a ordem não é importante.</p> <p><b>4. Por que a abordagem de administração ventroglútea é recomendada?</b></p> <p>A abordagem ventroglútea, no músculo glúteo médio, é recomendada porque está localizada longe dos principais nervos e vasos sanguíneos. Uma abordagem dorsoglútea, no músculo glúteo máximo, é aceitável, se preferida pelo profissional de saúde. A injeção não deve ser administrada em nenhum outro local.</p>	

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

### Dados de estudos clínicos

As reações adversas a medicamento (RAM) de cabotegravir + rilpivirina foram identificadas em estudos clínicos de fase III; 201584 (FLAIR) e 201585 (ATLAS) (análise combinada) e 207966 ATLAS-2M na Semana 48.

A combinação cabotegravir + rilpivirina foi administrada como um regime combinado (posologia mensal e a cada 2 meses) e as RAMs associadas estão listadas abaixo. As RAMs listadas incluem aquelas atribuíveis às formulações orais e injetáveis de cabotegravir e rilpivirina. Quando as frequências diferiram entre os estudos fase III, a categoria de maior frequência é citada abaixo.

As RAMs mais frequentemente relatadas dos estudos de posologia mensal foram reações no local da injeção (até 84%) dor de cabeça (até 12%) e pirexia<sup>3</sup> (10%).

As RAMs mais frequentemente relatadas da posologia a cada 2 meses do ATLAS-2M foram reações no local da injeção (até 76%) dor de cabeça (7%) e pirexia<sup>3</sup> (7%).

As RAMs identificadas nesses estudos estão listadas abaixo por classe de sistema de órgãos MedDRA e por frequência. As frequências são definidas como: muito comum ( $\geq 1/10$ ), comum ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ), incomum ( $\geq 1/1.000$  e  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10.000$  e  $< 1/1.000$ ) e muito rara ( $< 1/10.000$ ), incluindo relatórios isolados.

## Vocabria® suspensão injetável de liberação prolongada

### Modelo de texto de bula - Profissional de Saúde

Tabela 13 Reações Adversas <sup>1</sup>

Classe de sistema e órgãos MedDRA	Frequência / Categoria	RAMs por regime de cabotegravir + rilpivirina
Distúrbios psiquiátricos	Comum	Depressão Ansiedade Sonhos anormais Insônia
Distúrbios do sistema nervoso	Muito comum	Cefaleia
	Comum	Tontura
	Incomum	Sonolência Reações vasovagais (em resposta às injeções)
Distúrbios gastrointestinais	Comum	Náusea Vômito Dor abdominal <sup>2</sup> Flatulência Diarreia
Distúrbios hepatobiliares	Incomum	Hepatotoxicidade
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Comum	Erupção cutânea <sup>3</sup>
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Comum	Mialgia
Distúrbios gerais e quadros clínicos no local da administração	Muito comum	Reações no local da injeção <sup>5</sup> (dor e desconforto, nódulo local, endurecimento) Pirexia <sup>4</sup>
	Comum	Reações no local da injeção <sup>5</sup> (inchaço, eritema, prurido, equimose, calor, hematoma) Fadiga Astenia Mal-estar
	Incomum	Reações no local da injeção <sup>5</sup> (celulite, abscesso, anestesia, hemorragia, descoloração)
Investigações	Comum	Aumento de peso
	Incomum	Aumento das transaminases

<sup>1</sup> A frequência das reações adversas identificadas são baseada em todas as ocorrências relatadas dos eventos e não sendo limitas àquelas consideradas como pelo menos possivelmente relacionadas pelo investigador.

<sup>2</sup> Dor abdominal inclui os seguintes termos agrupados do MedDRA combinados: dor abdominal, dor abdominal superior.

<sup>3</sup> Erupção cutânea inclui os seguintes termos agrupados do MedDRA combinados: erupção cutânea, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea generalizada, erupção cutânea macular, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea morbiliforme, erupção papular, erupção cutânea pruriginosa.

<sup>4</sup> Pirexia inclui os seguintes termos agrupados do MedDRA combinados: pirexia, temperatura corporal elevada, sensação de corpo quente. A maioria dos eventos de pirexia foi relatada dentro de uma semana após as injeções.

<sup>5</sup> As reações no local da injeção listadas na tabela foram relatadas em 2 indivíduos ou mais.

O perfil de segurança geral na Semana 96 e Semana 124 no estudo FLAIR foi consistente com o observado na Semana 48, sem novos achados de segurança identificados. Na fase de extensão do estudo FLAIR, iniciando o tratamento com cabotegravir + rilpivirina injetável de liberação prolongada, não foi identificada nenhuma nova preocupação de segurança relacionada à omissão da fase de introdução oral.

O perfil de segurança geral na Semana 152 no estudo ATLAS-2M foi consistente com o observado na Semana 48 e Semana 96, sem novos achados de segurança identificados.

#### Reações no local da injeção

Em cada um dos três estudos de Fase III, aproximadamente ≤1% dos indivíduos descontinuaram o tratamento com cabotegravir + rilpivirina devido as reações no local da injeção (RLIs).

Quando administrada mensalmente, das 30393 injeções, 6815 RLIs foram relatadas. Quando administrada a cada 2 meses, de 8470 injeções, 2507 RLIs foram relatadas.

A gravidade das reações foi, no geral, leve (Grau 1, 70% -75% dos indivíduos) ou moderada (Grau 2, 27% -36% dos indivíduos). 3-4% dos indivíduos apresentaram RLIs graves (Grau 3), e nenhum indivíduo apresentou RLIs de Grau 4. A duração mediana dos eventos gerais de RLI foi de 3 dias. A porcentagem de indivíduos que relatam RLIs diminuiu ao longo do tempo.

#### Aumento de peso

Na Semana 48, nos indivíduos dos estudos FLAIR e ATLAS que receberam cabotegravir + rilpivirina, a mediana do ganho de peso foi de 1,5 kg em peso; aqueles do grupo CAR apresentaram uma mediana do ganho de 1,0 kg (análise combinada). Nos estudos individuais FLAIR e



## Vocabria® suspensão injetável de liberação prolongada

### Modelo de texto de bula - Profissional de Saúde

ATLAS, a mediana do ganho de peso nos braços cabotegravir + rilpivirina foi de 1,3 kg e 1,8 kg, respectivamente, comparado com 1,5 kg e 0,3 kg nos braços CAR. No período de 48 semanas, no ATLAS- 2M, a mediana de ganho de peso nos braços de dosagem mensal e bimensal de CAB + RPV foi de 1,0 kg.

#### Alterações nas bioquímicas laboratoriais

Aumentos pequenos e não progressivos da bilirrubina total (sem icterícia clínica) foram observados com o tratamento com cabotegravir + rilpivirina. Essas alterações não são consideradas clinicamente relevantes, pois provavelmente refletem a competição entre CAB e bilirrubina não conjugada por uma via de depuração comum (UGT1A1).

Transaminases elevadas (ALT/AST) foram observadas em indivíduos recebendo cabotegravir + rilpivirina durante os estudos clínicos. Essas elevações foram atribuídas principalmente à hepatite viral aguda. Alguns indivíduos tiveram elevações de transaminase atribuídas à suspeita de hepatotoxicidade relacionada ao medicamento.

Lipases elevadas foram observadas durante os ensaios clínicos com cabotegravir + rilpivirina; Aumentos de lipase de Grau 3 e 4 ocorreram com maior incidência com cabotegravir + rilpivirina em comparação com o grupo CAR. Essas elevações foram geralmente assintomáticas e não levaram à descontinuação.

Elevações assintomáticas da creatina fosfoquinase (CPK) principalmente em associação com exercício, também foram relatadas com o tratamento com cabotegravir + rilpivirina.

Para outras RAMs associadas à rilpivirina, a bula do produto deve ser consultada.

#### Dados de pós-comercialização

Tabela 14 Reações adversas baseadas em experiências pós-comercialização

Classe de sistemas e órgãos MedDRA	Frequência / Categoria	RAMs por regime de cabotegravir + rilpivirina
Distúrbios do sistema imunitário	Incomum	Hipersensibilidade (incluindo angioedema, urticária)
Distúrbios psiquiátricos	Incomum	Ideação suicida*, tentativa de suicídio*  *particularmente em pacientes com história pré-existente de depressão ou doença psiquiátrica
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito raro	Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica

**Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

#### 10. SUPERDOSE

##### Sinais e sintomas

Atualmente, não existe experiência de superdosagem com cabotegravir.

##### Tratamento

Não há tratamento específico para a superdosagem com cabotegravir. Caso haja superdosagem, o paciente deverá ser tratado com suporte com monitoramento adequado, quando necessário. O tratamento adicional deverá ser instituído de acordo com a indicação clínica ou segundo a recomendação do centro nacional de toxicologia, quando disponível.

Sabe-se que o cabotegravir é altamente ligado às proteínas plasmáticas; portanto, é improvável que a diálise seja útil na remoção do fármaco do corpo. O controle da superdosagem com o cabotegravir injetável deve levar em consideração a exposição prolongada ao fármaco após uma administração (ver Advertências e Precauções).

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

#### III - DIZERES LEGAIS

M.S: 1.0107.364

Farm. Resp.: Ana Carolina Carotta Anacleto

CRF-RJ N° 11580

Fabricado por:

Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations)  
Harmire Road, Barnard Castle, County Durham DL 12 8DT, Reino Unido

Registrado e Importado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**

Estrada dos Bandeirantes, 8464 – Rio de Janeiro – RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10



## Vocabria® suspensão injetável de liberação prolongada Modelo de texto de bula - Profissional de Saúde

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

**OU**

**MINISTÉRIO DA SAÚDE. VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO.  
USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

L2133\_vocabria\_sus\_inj\_GDS11

**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 04/10/2024.**





## Vocabria® suspensão injetável de liberação prolongada

### Modelo de texto de bula - Paciente

**LEIA ATENTAMENTE ESTA BULA ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO**

#### **I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

**Vocabria®**  
cabotegravir

#### **APRESENTAÇÃO**

Suspensão injetável de liberação prolongada contendo 400 mg ou 600 mg em frasco-ampola com 2 mL ou 3 mL.

#### **USO INTRAMUSCULAR**

#### **USO ADULTO**

#### **COMPOSIÇÃO**

Cada 1mL de suspensão injetável de **Vocabria®** contém:

cabotegravir.....200 mg

excipientes\*.....q.s.p.....1 mL

\*manitol, polissorbato 20, macrogol 3350 e água para injetáveis.

#### **II - INFORMAÇÕES AO PACIENTE**

##### **1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?**

**Vocabria®** suspensão injetável é indicado, em combinação com a injeção de rilpivirina (ver Posologia e Modo de Usar), para o tratamento da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)-1 em adultos virologicamente suprimidos (RNA de HIV-1 <50 cópias/mL), em um regime antirretroviral estável, sem evidência de falha virológica e sem resistência conhecida ou suspeita ao cabotegravir, à rilpivirina ou a medicamentos das classes inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo ou inibidor de integrase.

##### **2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?**

**Vocabria®** contém o ingrediente ativo cabotegravir, que pertence a um grupo de medicamentos antirretrovirais chamados inibidores da integrase (INIs), usado no tratamento da infecção pelo HIV.

**Vocabria®** não cura a infecção por HIV; ele reduz a quantidade do vírus no organismo, mantendo-a num nível baixo. Isso ajuda a manter o número de células CD4+ no sangue. As células CD4 são um tipo de glóbulo branco do sangue que exerce papel importante na manutenção de um sistema imune (de defesa) saudável, ajudando a combater as infecções.

**Vocabria®** é sempre administrado em combinação com outro medicamento antirretroviral chamado rilpivirina para tratar a infecção pelo HIV. Para controlar sua infecção pelo HIV e interromper a piora da sua doença, você deve manter a administração de todos os seus medicamentos, a menos que seu médico diga para você parar de tomar algum.

##### **3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

É contraindicada a administração de **Vocabria®** a pacientes com hipersensibilidade (alergia) conhecida ao cabotegravir ou a algum dos componentes da formulação.

**Vocabria®** é contraindicado em combinação com rifampicina ou rifapentina (usadas para o tratamento de algumas infecções bacterianas como tuberculose), fenitoína, fenobarbital, carbamazepina ou oxcarbazepina (também conhecidos como anticonvulsivantes e usados para o tratamento da epilepsia e prevenção de convulsões).

Caso acredite que qualquer um destes se aplica a você, não tome **Vocabria** antes de verificar com seu médico.

##### **4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?**

**Vocabria®** poderá causar efeitos colaterais graves. Você deverá se atentar a determinados sintomas durante o tratamento com o produto e informar seu médico.

**Vocabria®** é um medicamento de ação prolongada; portanto, se você parar o tratamento, **Vocabria®** permanece no seu sistema por até um ano ou mais após a última injeção. É importante comparecer aos compromissos planejados para receber a injeção de **Vocabria®** e conversar com seu médico se estiver pensando em interromper o tratamento. Você precisará administrar outros medicamentos para tratar a infecção por HIV e prevenir o desenvolvimento de resistência viral se você recebeu tardiamente ou parou de receber injeções de **Vocabria®**.



## Vocabria® suspensão injetável de liberação prolongada

### Modelo de texto de bula - Paciente

Este medicamento ajuda a controlar sua infecção e retarda a progressão da doença, mas não cura a infecção por HIV. Você ainda poderá desenvolver outras infecções e doenças associadas à infecção pelo HIV. Não deixe de visitar seu médico regularmente e não interrompa o tratamento com o **Vocabria®** sem recomendação médica. Durante o tratamento com **Vocabria®**, seu médico solicitará exames de sangue regulares para avaliar os níveis de HIV no sangue e verificar efeitos colaterais.

#### **Reações de hipersensibilidade (alergia)**

Vocabria contém cabotegravir, que é um inibidor da integrase. Os inibidores da integrase podem causar uma reação alérgica grave conhecida como reação de hipersensibilidade (alergia). Você precisa saber sobre sinais e sintomas importantes a serem observados enquanto estiver recebendo Vocabria (ver Quais os males que este medicamento pode me causar?).

Informe seu médico imediatamente caso surjam sinais ou sintomas de reações alérgicas. Pode ser que ele recomende a interrupção do uso de **Vocabria®** e de outros agentes suspeitos. Os sintomas incluem, entre outros, erupção cutânea (manchas na pele) ou erupção cutânea intensa (machas e/ou alterações na textura da pele, como vermelhidão, queimaduras, irritações, descamações, caroços e/ou inchaços) que podem vir acompanhada de febre, mal-estar geral, cansaço, dor nos músculos ou articulações, vesículas, lesões na boca, conjuntivite, inchaço no rosto, hepatite (inflamação no fígado), eosinofilia (aumento de eosinófilos, um tipo de célula do sangue), angioedema (inchaço na face ou boca, que pode dificultar a respiração). Seu médico poderá solicitar exames de sangue para monitorar seu estado de saúde. A demora em interromper o tratamento com **Vocabria®** ou outros medicamentos suspeitos depois do início da reação de hipersensibilidade pode ser fatal.

#### **Sintomas de Lesão Hepática (no fígado)**

Informe o seu médico se você tiver problemas no fígado. (ver Quais os males que este medicamento pode me causar?). Pode ser necessário que sua função hepática seja monitorada. Os sintomas de lesão hepática incluem amarelecimento da pele e da parte branca dos olhos, perda de apetite, coceira, sensibilidade do estômago, fezes de cor clara ou urina incomumente escura. Informe o seu médico ou farmacêutico se detectar algum destes sintomas. O seu médico verificará se existe lesão no fígado, através de exames de sangue antes, durante e depois o tratamento com **Vocabria®**. Se os níveis de enzimas hepáticas aumentarem e permanecerem altos, seu médico poderá recomendar a suspensão do tratamento.

#### **Distúrbios depressivo**

Distúrbios depressivos foram relatados em ensaios clínicos e os pacientes devem ser avaliados regularmente quanto a sintomas depressivos e causalidade com o tratamento para determinar se o benefício do tratamento continua superando os riscos.

#### **Infecções oportunistas**

Pessoas com infecção avançada pelo HIV (AIDS) possuem um sistema imune debilitado e são mais propensas ao desenvolvimento de infecções graves (infecções oportunistas).

Se você notar qualquer sintoma de infecção, por favor, informe ao seu médico imediatamente. Não tome outros medicamentos para a infecção sem aconselhamento médico.

#### **Gravidez e Amamentação**

Não existem estudos satisfatórios e bem controlados sobre o uso de **Vocabria®** em gestantes. Se você está grávida ou planejando ficar grávida, por favor, informe seu médico antes de usar este medicamento. Ele irá considerar o benefício a você e o risco potencial ao feto pelo uso de **Vocabria®** durante a gravidez.

É recomendado que, quando possível, mulheres vivendo com HIV não amamentem seus filhos, para evitar a transmissão do vírus pelo leite materno. Em situações em que o uso de fórmulas infantis não é possível e a amamentação durante o tratamento antirretroviral for considerada, procure orientações com seu médico.

Não se sabe se os componentes de **Vocabria®** podem passar para o leite materno e causar algum mal ao bebê. **Vocabria®** ainda pode passar para o leite materno por 12 meses após a última injeção de **Vocabria**. Por isso, informe seu médico caso esteja amamentando ou pensando em amamentar.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**



## Vocabria® suspensão injetável de liberação prolongada

### Modelo de texto de bula - Paciente

#### Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não houve estudos que analisassem o efeito de **Vocabria®** sobre a capacidade de dirigir ou operar máquinas. Seu médico levará em conta sua condição clínica e o perfil de reações adversas de **Vocabria®** para avaliar sua capacidade de dirigir ou operar máquinas.

#### Populações especiais

Ver Como devo usar este medicamento?, abaixo.

#### Interações Medicamentosas e com Alimentos

Informe ao seu médico ou farmacêutico se estiver administrando outros medicamentos, se tiver administrado recentemente, ou se você começar a administrar novos medicamentos. Estes incluem medicamentos fitoterápicos e demais medicamentos comprados sem prescrição médica. Alguns medicamentos podem afetar como o **Vocabria®** funciona ou aumentar a probabilidade de você ter efeitos colaterais. **Vocabria®** também poderá afetar como alguns outros medicamentos funcionam.

**Vocabria®** não deve ser administrado com estes medicamentos:

- carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital ou fenitoína (também conhecidos como anticonvulsivantes), utilizados para o tratamento da epilepsia e prevenção de convulsões;
- rifampicina ou rifapentina, utilizados para o tratamento de algumas infecções bacterianas como tuberculose.

Informe seu médico caso esteja tomando qualquer um dos medicamentos listados a seguir:

- rifabutina (utilizados para tratar algumas injeções bacterianas como tuberculose).

Informe seu médico ou farmacêutico se estiver tomando qualquer um destes. Seu médico poderá decidir ajustar sua dose ou sobre a necessidade de exames de rotina adicionais.

#### Sintomas no local de aplicação da injeção

**Informe ao seu médico ou farmacêutico se sentir reações graves no local onde você recebeu sua injeção.**

**Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.**

**Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.**

### 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

#### Cuidados de armazenamento

Mantenha o produto na embalagem original e em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Não congelar.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

Não jogue fora quaisquer medicamentos na rede de água ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como jogar fora os medicamentos que não são mais necessários. Isso ajudará a proteger o meio ambiente.

#### Aspectos físicos / Características organolépticas

**Vocabria®** se apresenta em frasco-ampola de vidro contendo 200 mg/mL de suspensão injetável de liberação prolongada de cor branca a rosa clara.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

### 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

#### Modo de uso

A terapia com **Vocabria®** deve ser iniciada por um médico com experiência no tratamento da infecção por HIV.



## Vocabria® suspensão injetável de liberação prolongada

### Modelo de texto de bula - Paciente

Um enfermeiro ou médico administrará **Vocabria®** em você através de uma injeção no músculo da sua nádega (injeção intramuscular [IM]).

As injeções de **Vocabria®** e rilpivirina devem ser administradas em locais de injeção separados nas nádegas durante a mesma visita.

Você receberá **Vocabria®** na forma de uma injeção única, uma vez por mês ou uma vez a cada 2 meses, junto com outro medicamento injetável chamado rilpivirina. Seu médico irá informá-lo sobre o seu esquema de administração.

Quando você iniciar o tratamento com **Vocabria®**, você e o seu médico podem decidir começar diretamente com a injeção de **Vocabria®**. A outra opção é que seu médico pode aconselhá-lo a tomar um comprimido de **Vocabria®** uma vez ao dia durante um mês (período de introdução) antes da primeira injeção de **Vocabria®**. Administrar os comprimidos **Vocabria** e rilpivirina por um mês antes de você receber as injeções de **Vocabria®** e rilpivirina permitirá que seu médico teste o quão bem você tolera estes medicamentos.

Como **Vocabria®** deve sempre ser administrado com outro medicamento contra o HIV (rilpivirina), você deve também seguir cuidadosamente as instruções para rilpivirina. A bula é fornecida na caixa de rilpivirina.

#### Posologia

##### Adultos

O médico e o paciente podem escolher prosseguir diretamente para a terapia injetável. Alternativamente, os comprimidos orais de cabotegravir podem ser usados como introdução oral antes do início da injeção de **Vocabria®** para avaliar a tolerabilidade ao cabotegravir.

##### Tratamento para Dosagem Mensal com **Vocabria®**

No último dia da terapia antirretroviral anterior ou introdução oral, a dose inicial recomendada de injeção de cabotegravir é uma injeção intramuscular única de 3 mL (600 mg).

Qual medicamento	Quando	
	Primeira injeção	Segunda injeção em diante, mensalmente
<b>Vocabria®</b>	3 mL (600 mg)	2 mL (400 mg)
Rilpivirina	3 mL (900 mg)	2 mL (600 mg)

##### Tratamento para Dosagem a cada dois meses com **Vocabria®**

Qual medicamento	Quando	
	Primeira e segunda injeção, com um mês de intervalo	Terceira injeção em diante, a cada dois meses
<b>Vocabria®</b>	3 mL (600 mg)	3 mL (600 mg)
Rilpivirina	3 mL (900 mg)	3 mL (900 mg)

##### Se você for perder uma dose ou interromper o tratamento com **Vocabria®** injetável

Administre **Vocabria®** durante o tempo recomendado pelo seu médico. Não interrompa o tratamento a menos que seja orientado pelo seu médico. Se você perder uma consulta para receber sua injeção, entre em contato com seu médico imediatamente para marcar uma nova consulta.

Converse com seu médico se você acha que não poderá receber sua injeção de **Vocabria®** no horário habitual. Se não conseguir receber a sua injeção, o seu médico pode recomendar que você administre **Vocabria®** em comprimidos até que você possa receber uma injeção novamente. O seu médico irá orientar você a administrar um comprimido ao dia até a próxima administração de **Vocabria®**.



## Vocabria® suspensão injetável de liberação prolongada

### Modelo de texto de bula - Paciente

#### **Adolescentes e Crianças**

Vocabria® não é recomendado para crianças e adolescentes devido à ausência de dados de segurança e eficácia.

#### **Idosos**

Não é necessário ajuste posológico em pacientes idosos. Existem dados limitados disponíveis sobre uso de Vocabria® em pacientes com 65 anos de idade ou mais.

#### **Insuficiência renal**

Não é necessário ajuste posológico em pacientes com insuficiência renal leve a grave e que não estejam em diálise.

#### **Insuficiência hepática**

Não é necessário ajuste posológico em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada. Vocabria® não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática grave.

**Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico.**

#### **7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?**

Se não conseguir receber a sua injeção, o seu médico pode recomendar que você administre Vocabria® em comprimidos até que você possa receber uma injeção novamente. O seu médico irá orientar você a administrar um comprimido ao dia até a próxima administração de Vocabria®.

**Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.**

#### **8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?**

Durante o tratamento da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), é difícil determinar se as reações adversas estão relacionadas ao uso de Vocabria®, aos outros medicamentos utilizados ou à própria doença. Portanto, é muito importante conversar com seu médico sobre quaisquer alterações em sua saúde.

Algumas reações adversas só podem ser observadas através de exames de sangue e podem não aparecer imediatamente após o início do tratamento com Vocabria®. Se você apresentar algum desses efeitos e se forem graves, seu médico pode aconselhá-lo a parar de tomar Vocabria®.

As reações adversas a seguir foram identificadas em estudos clínicos realizados com Vocabria®:

**Reações muito comuns (ocorrem em 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):** dor de cabeça, sensação de calor (pirexia - que pode ocorrer dentro de uma semana após as injeções) e reações no local da injeção (dor e desconforto, massa ou nódulo endurecido).

**Reações comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):** depressão, ansiedade, sonhos anormais, dificuldade para dormir (insônia), tonturas, sensação de enjoo (náusea), vômitos, dor de estômago (dor abdominal), excesso de gases (flatulência), diarreia, erupção cutânea (manchas na pele), dor muscular (mialgia), falta de energia (fadiga), sensação de fraqueza (astenia), sensação de mal-estar, ganho de peso e reações no local da injeção (inchaço, eritema (vermelhidão na pele)).

**Reações incomuns (ocorrem entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento):** sonolência, danos no fígado (os sinais podem incluir amarelecimento da pele e da parte branca dos olhos, perda de apetite, coceira, sensibilidade no estômago, fezes de cor clara ou urina estranhamente escura) (hepatotoxicidade), alterações nos exames de sangue do fígado (aumento das transaminases) e reações no local da injeção (celulite (calor, inchaço ou vermelhidão), pensamentos suicidas e tentativa de suicídio (principalmente em pacientes que já tiveram depressão ou problemas de saúde mental)).

**Reações muito raras (ocorrem em até 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento):** Síndrome de Stevens-Johnson e a necrólise epidérmica tóxica são condições graves com risco de vida que geralmente começam com sintomas semelhantes aos da gripe. Poucos dias depois, outros sintomas aparecem, incluindo: erupção cutânea mais intensa (manchas na pele mais elevadas, de coloração vermelha ou roxa, dolorida, cursando a queimaduras e descamações); bolhas na pele, boca, nariz e genitais; olhos vermelhos, doloridos e lacrimejantes.



## Vocabria® suspensão injetável de liberação prolongada

### Modelo de texto de bula - Paciente

Assim como as reações adversas listadas acima para **Vocabria®**, outras reações de hipersensibilidade (alergia) poderão se desenvolver durante a terapia. Estas são incomuns em pessoas que tomam **Vocabria®**. Os sinais incluem: erupção cutânea (manchas na pele), temperatura alta (febre), falta de energia (fadiga), erupção cutânea mais intensa (manchas na pele mais elevadas, cursando com vermelhidão, queimaduras, irritações ou descamações), podendo ocorrer também comichão (urticária), inchaço, por vezes da face ou boca (angioedema), causando dificuldade em respirar e dores musculares ou articulares.

#### **Alterações bioquímicas laboratoriais (em exames de sangue)**

Outros efeitos colaterais ocorreram em algumas pessoas, mas sua frequência exata é desconhecida: aumento da bilirrubina (substância produzida pelo fígado) no sangue, aumento no nível de enzimas produzidas nos músculos (creatina fosfoquinase, creatinina) e aumento da lipase (uma enzima produzida pelo pâncreas).

#### **Dados de pós-comercialização**

Sem dados disponíveis.

Avise seu médico imediatamente se você apresentar um ou mais desses sintomas. O seu médico pode decidir realizar análises ao seu fígado, rins ou sangue e pode recomendar a suspensão do tratamento.

Se um ou mais dos sintomas listados nesta bula se agravar ou se você observar algum sintoma que não tenha sido relacionado aqui, informe seu médico ou farmacêutico.

**Atenção: este produto é um medicamento novo, e embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, informe seu médico ou cirurgião-dentista.**

#### **9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTES MEDICAMENTOS?**

Um médico ou enfermeiro aplicará este medicamento em você, portanto, é improvável que lhe seja administrado demais. Se estiver preocupado, informe ao médico ou enfermeiro.

#### **Sinais e sintomas**

A experiência atual com a superdosagem de **Vocabria®** é limitada.

#### **Tratamento**

Não há tratamento específico para superdosagem com **Vocabria®**. Em caso de superdosagem, procedimentos adicionais devem ser realizados conforme indicação de seu médico.

Se acidentalmente você tomar medicamento demais, procure seu médico ou farmacêutico para obter orientações. Se possível, mostre a embalagem de **Vocabria®**.

**Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

### **III - DIZERES LEGAIS**

M.S: 1.0107.364

Farm. Resp.: Ana Carolina Carotta Anacleto

CRF-RJ N° 11580

Fabricado por:

Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations)

Harmire Road, Barnard Castle, County Durham DL 12 8DT, Reino Unido

Registrado e Importado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**

Estrada dos Bandeirantes, 8464 – Rio de Janeiro – RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**



## Vocabria® suspensão injetável de liberação prolongada Modelo de texto de bula - Paciente

OU

**MINISTÉRIO DA SAÚDE. VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO.  
USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

L2133\_vocabria\_sus\_inj\_GDS11

**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 04/10/2024.**

