Modelo de Texto de Bula – Profissional de Saúde
Vocabria® comprimidos revestidos

LEIA ATENTAMENTE ESTA BULA ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
Vocabria®
cabotegravir sódico

APRESENTAÇÃO
Comprimidos revestidos de 30 mg em frasco plástico com 30 comprimidos.

USO ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO (A PARTIR DE 12 ANOS COM PESO MÍNIMO DE 35 KG)

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido revestido de **Vocabria®** contém:
cabotegravir.....30 mg (equivalentes a 31,62 mg de cabotegravir sódico)
excipientes.....q.s.p.....1 comprimido revestido

*lactose monoidratada, celulose microcristalina, hipromelose, amidoglicolato de sódio, água purificada, estearato de magnésio e Aquarius BP18237 Branco ou Opadry OY-S-28876 Branco (hipromelose, dióxido de titânio e macrogol).

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Vocabria® comprimidos é indicado, em combinação com rilpivirina comprimidos (ver Posologia e Modo de Usar), para o tratamento em curto prazo da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)-1 em adultos e adolescentes a partir de 12 anos pesando pelo menos 35 kg, 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, para:

- introdução oral para avaliar a tolerabilidade do cabotegravir antes da administração de cabotegravir injetável de ação prolongada (LA);
- terapia oral para adultos e adolescentes (a partir de 12 anos pesando pelo menos 35 kg) que irão perder a dose planejada de cabotegravir injetável.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Adultos

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. Indivíduos randomizados para receber o regime de cabotegravir mais rilpivirina iniciaram o tratamento com administração 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: 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, 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^3; 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 ≥50 cópias/mL na semana 48 (algoritmo *Snapshot* para a população ITT-E).
Em análise combinada dos dois estudos pivotais, o cabotegravir + rilpivirina foi não inferior ao CAR na proporção de indivíduos com RNA do HIV-1 plasmático ≥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 Virológica do RNA do HIV-1 antes do início de cabotegravir + rilpivirina (isto é, <6 meses ou ≥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.

Tabela 1 Desfechos Virológicos 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 ≥50 cópias/mL†	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.
† 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 ≥ 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/mm³)	<350	0/42	2/54 (3,7)
	≥350 a <500	5/120 (4.2)	0/117
	≥500	6/429 (1,4)	8/420 (1,9)
Gênero	Masculino	6/429 (1,4)	9/423 (2,1)
	Feminino	5/162 (3,1)	1/168 (0,6)
Raça	Branco	9/430 (2.1)	7/408 (1,7)
	Negro Africano/Americano	2/109 (1,8)	3/133 (2,3)
	Asiático/Outro	0/52	0/48
IMC	<30 kg/m²	6/491 (1,2)	8/488 (1,6)
	≥30 kg/m²	5/100 (5,0)	2/103 (1,9)
Idade (anos)	<50	9/492 (1,8)	8/466 (1,7)
	≥50	2/99 (2,0)	2/125 (1,6)
Terapia antiviral basal na randomização	IP	1/51 (2,0)	0/54
	INI	6/385 (1,6)	9/382 (2,4)
	ITRNNs	4/155 (2,6)	1/155 (0,6)

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 virologicamente 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 do estudo FLAIR
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 ≥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]).

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 virologicamente 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^3; 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^3)	<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)
	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)
IMC	<30 kg/m^2		3/409 (0,7)	3/425 (0,7)
	≥30 kg/m^2		6/113 (5,3)	2/98 (2,0)
Idade (anos)	<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)
Exposição prévia a CAB/RPV	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 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 dosagem 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 Virológica
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 e 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), 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/m2, 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) e 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 / m2 (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[a] e IMC ≥30 kg / m2

Fatores de linha de base (número)	Sucessos virológicos (%) [b]	Falha virológica confirmada (%) [c]
0	844/970 (87,0)	4/970 (0,4)

1	343/404 (84,9)	8/404 (2,0)[d]
≥2	44/57 (77,2)	11/57 (19,3)[e]
TOTAL (Intervalo de confiança 95%)	1231/1431 (86,0) (84,1%, 87,8%)	23/1431 (1,6)[f] (1,0%, 2,4%) 18/1224 (1.47)[g]

[a] 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)
[b] 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.
[c] Definido como duas medições consecutivas de RNA do HIV ≥200 cópias / mL.
[d] Valor preditivo positivo (PPV) <2%; Valor preditivo negativo (NPV) 98,5%; sensibilidade 34,8%; especificidade 71,9%
[e] PPV 19,3%; NPV 99,1%; sensibilidade 47,8%; especificidade 96,7%
[f] Conjunto de dados de análise com todas as covariáveis não ausentes para fatores de linha de base (de um total de 1.651 indivíduos)
[g] 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. SWINDELLS, S. et al. Long-acting cabotegravir and rilpivirine for maintenance of HIV-1 suppression. N Engl J Med. 382(12): 1112-1123, 2020

Adolescentes

Estudo MOCHA
A segurança, tolerabilidade e farmacocinética de cabotegravir associado à rilpivirina foram avaliadas em um estudo de fase I/II, multicêntrico, aberto, não comparativo, MOCHA (IMPAACT 2017, estudo 208580).

Semana 16 do Estudo MOCHA – Coorte 1
55 adolescentes infectados pelo HIV-1 e virologicamente suprimidos, com idade entre 12 e <18 anos, pesando pelo menos 35 kg foram inscritos em um dos quatro subgrupos, 1C dosagem mensal, 1C dosagem a cada 2 meses, 1R dosagem mensal ou 1R dosagem a cada 2 meses. Na coorte 1C, os participantes (n=30) receberam um comprimido de cabotegravir de 30 mg diariamente por pelo menos 4 semanas, seguido por injeções mensais de cabotegravir por 3 meses (mês 1: injeção de 600 mg, meses 2 e 3: injeção de 400 mg) ou injeções de cabotegravir a cada 2 meses por 2 meses (meses 1 e 2: injeção de 600 mg), enquanto continuavam com a terapia antiretroviral combinada de base. Na coorte 1R, os participantes (n=25) receberam um comprimido de 25 mg de rilpivirina diariamente por pelo menos 4 semanas, seguido por injeções mensais de rilpivirina por 3 meses (mês 1: injeção de 900 mg, meses 2 e 3: injeção de 600 mg) ou injeções de rilpivirina a cada 2 meses por 2 meses (meses 1 e 2: injeção de 900 mg), enquanto continuavam com o tratamento de base com terapia antiretroviral combinada. Na linha de base, na coorte 1, a idade média dos participantes era de 15 anos, o peso médio era de 50,0 kg (intervalo: 37,4, 98,5), 47,3% eram mulheres, 92,7% não eram brancos, nenhum participante tinha uma contagem de células CD4+ menor que 350 células por mm^3. Os objetivos primários na Semana 16, que eram confirmar o uso da dose adulta por meio da avaliação da segurança e da farmacocinética em adolescentes infectados pelo HIV virologicamente suprimidos, foram atingidos, permitindo a progressão dos participantes para a Coorte 2 (ver Farmacocinética, Populações especiais, Reações adversas)

Semana 24 do Estudo MOCHA – Coorte 2
Na Coorte 2 foram inscritos participantes elegíveis que haviam concluído a Coorte 1, bem como participantes elegíveis que não haviam sido previamente inscritos no estudo. Os participantes da coorte 2 (n=144) descontinuaram seu regime terapia antiretroviral combinada pré-estudo e receberam um comprimido de cabotegravir de 30 mg mais um comprimido de rilpivirina de 25 mg diariamente por pelo menos 4 semanas, seguido por injeções de cabotegravir a cada 2 meses (meses 1 e 2: injeção de 600 mg e, em seguida, injeção de 600 mg a cada 2 meses) e injeções de rilpivirina (meses 1 e 2: injeção de 900 mg e, em seguida, injeção de 900 mg a cada 2 meses). Na linha de base, na coorte 2, a idade média dos participantes era de 15 anos, o peso médio era de 48,5 kg (intervalo: 35,2, 100,9), 51,4% eram mulheres, 98,6% não eram brancos e 4 participantes tinham uma contagem de células CD4+ menor que 350 células por mm^3. O objetivo primário na Semana 24, que era confirmar a segurança do cabotegravir injetável mais rilpivirina injetável em adolescentes infectados pelo HIV, virologicamente suprimidos, foi atingido (ver Reações Adversas). A atividade antiviral foi avaliada como um objetivo secundário, com 139 dos 141 participantes (98,6%) com dados disponíveis permanecendo virologicamente suprimidos (valor de RNA do HIV-1 plasmático <50 c/mL) na Semana 24.

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 0,57nM 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 IIIB. 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 suscetibilidade ao cabotegravir, mas a E138K/Q148K resultou em uma redução de 81 vezes na suscetibilidade ao cabotegravir. G140C/Q148R e G140S/Q148R resultaram em uma redução de 22 e de 12 vezes na suscetibilidade ao cabotegravir, respectivamente. Embora a N155H não tenha alterado a suscetibilidade ao cabotegravir, a N155H/Q148R resultou em uma redução de 61 vezes na suscetibilidade ao cabotegravir.

Resistência in vivo
O número de indivíduos que atenderam aos critérios de Falha Virológica 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, 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 INSTI, 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 INI 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 ($C_{máx}$ 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 (PK) do cabotegravir é semelhante entre indivíduos saudáveis e os vivendo com HIV. A variabilidade PK do cabotegravir é moderada. Nos estudos de Fase I em indivíduos saudáveis, o % do CVb entre indivíduos para a AUC, $C_{máx}$ e C_{tau} variou de 26 a 34% em estudos com indivíduos saudáveis e 28 a 56% nos estudos com indivíduos vivendo com HIV-1. A variabilidade intra indivíduos (% CVw) é menor que a variabilidade entre indivíduos.

Absorção
O cabotegravir é rapidamente absorvido após administração oral, com $T_{máx}$ médio de 3 horas após a dose para a formulação em comprimidos. A linearidade da farmacocinética do cabotegravir é dependente da dose e da formulação. Após a administração oral das formulações de comprimidos, a farmacocinética do cabotegravir foi proporcional à dose e ligeiramente menor que proporcional à dose de 5 mg a 60 mg. Com uma dose de uma vez ao dia, o estado de equilíbrio farmacocinético é alcançado em 7 dias.
O cabotegravir pode ser administrado com ou sem alimentos. Os alimentos aumentaram a extensão da absorção de cabotegravir. A biodisponibilidade do cabotegravir é independente do conteúdo da refeição: refeições com alto teor de gordura aumentaram a $AUC_{(0-\infty)}$ do cabotegravir em 14% e aumentaram a $C_{máx}$ em 14% em relação às condições de jejum. Esses aumentos não são clinicamente significativos.
A biodisponibilidade absoluta do cabotegravir não foi estabelecida.

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 (Vz/F) no plasma foi de 12,3 L. Nos humanos, o volume distribuição aparente do compartimento central (Vc/F) estimado do cabotegravir plasmático foi de 5,27 L e o volume de distribuição aparente do compartimento periférico (Vp/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 ≤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
O cabotegravir tem uma meia-vida terminal média de 41 h e um *clearance* aparente (CL/F) de 0,21 L por hora, com base em análises farmacocinéticas populacionais.

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.

Adolescentes
As análises farmacocinéticas populacionais não revelaram diferenças clinicamente relevantes na exposição entre participantes adolescentes (a partir de 12 anos de idade e pesando no mínimo 35 kg) e participantes adultos infectados e não infectados pelo HIV-1 no programa de desenvolvimento do cabotegravir, portanto, nenhum ajuste de dosagem é necessário para adolescentes com peso ≥ 35 kg.

Tabela 6 Parâmetros farmacocinéticos após cabotegravir via oral uma vez por dia e injeções intramusculares de iniciação e de continuação a cada 2 meses em participantes adolescentes com idade entre 12 e menos de 18 anos (≥ 35 kg)

Fase de administração	Regime de dose	Média geométrica (percentil 5, 95)[a]		
		$AUC_{(0\text{-}tau)}$[b] (µg•h/mL)	$C_{máx}$ (µg/mL)	C_{tau} (µg/mL)
Introdução oral[c]	30 mg uma vez por dia	203 (136, 320)	11 (7,4, 16,6)	6,4 (4,2, 10,5)
Injeção inicial[d]	Dose inicial de 600 mg IM	2085 (1056, 4259	11 (7,4, 16,6)	1,9 (0,80, 3,7)
Injeção mensal [e]	400 mg IM a cada 1 mês	3416 (2303, 5109)	5,7 (3,8, 8,9)	4,2 (2,7, 6,5)
Injeção a cada 2 meses[e]	600 mg IM a cada 2 meses	5184 (3511, 7677)	5,1 (3,1, 8,2)	2,5 (1,3, 4,2)

[a] Os valores dos parâmetros farmacocinéticos (PK) foram baseados em estimativas *post-hoc* individuais de modelos de PK populacional em ambas as populações, adolescentes infectados por HIV-1 (n=147) pesando 35,2 – 98,5 kg e adolescentes não infectados por HIV-1 (n=62) pesando 39,9 – 167 kg.
[b] tau é o intervalo de administração: 24 horas para administração oral; 1 mês para a injeção inicial, 2 meses para injeções bimestrais intramusculares de suspensão injetável de liberação prolongada.
[c] Os valores dos parâmetros farmacocinéticos de introdução oral representam o estado estável.
[d] Os valores de $C_{máx}$ da injeção inicial refletem principalmente a administração oral, pois a injeção inicial foi administrada no mesmo dia da última dose oral; entretanto, os valores de $AUC_{(0\text{-}tau)}$ e C_{tau} refletem a injeção inicial.
[e] Os valores dos parâmetros farmacocinéticos representam o estado estável.

Crianças
A farmacocinética e as recomendações de administração de cabotegravir em indivíduos com menos de 12 anos de idade ou com menos de 35 kg não foram estabelecidas.

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 ≥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, $C_{máx}$ 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, $C_{máx}$ 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® é contraindicado para pacientes:

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

Vocabria® 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.

Interações medicamentosas

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

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 sobrevida 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 embriofetal, 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 vezes 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 sobrevida 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.
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.

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 µM) e OAT3 (IC_{50} = 0,41 µM), 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.

Tabela 7 Interações medicamentosas

Classe do fármaco concomitante: Nome do fármaco	**Efeito sobre a concentração do cabotegravir ou do fármaco concomitante**	**Comentário clínico**
Antirretrovirais		
Inibidor Não Nucleosídeo da Transcriptase Reversa: etravirina (ETR)	cabotegravir ↔ AUC ↑ 1% $C_{máx}$ ↑ 4% C_{τ} ↔ 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% $C_{máx}$ ↑ 5% C_{τ} ↑ 14% rilpivirina ↔ AUC ↓ 1% $C_{máx}$ ↓ 4% C_{τ} ↓ 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.
Outros fármacos		
rifampicina	cabotegravir ↓ AUC ↓ 59% $C_{máx}$ ↓ 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% $C_{máx}$ ↓ 17% C_{τ} ↓ 26%	A rifabutina não alterou significativamente as concentrações plasmáticas do cabotegravir. Nenhum ajuste de dose é necessário. Antes do início da terapia oral com cabotegravir, a bula da forma farmacêutica injetável de cabotegravir deve ser consultada no que diz respeito ao uso concomitante com rifabutina.
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 coadministração de suplementos antiácidos tem o potencial de diminuir a absorção oral do cabotegravir e não foi estudada. Recomenda-se que produtos antiácidos contendo cátions polivalentes sejam administrados pelo menos 2 horas antes ou 4 horas após a administração oral de cabotegravir.
Contraceptivos orais (etinilestradiol (EE) e levonorgestrel	EE ↔ AUC ↑ 2% $C_{máx}$ ↓ 8% C_{τ} ↔ 0%	O cabotegravir não alterou significativamente as concentrações plasmáticas do etinilestradiol e do levonorgestrel a uma extensão clinicamente relevante. Nenhum ajuste da dose dos

	LNG ↔	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). O prazo de validade é de 60 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem externa do produto.

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
Comprimido revestido oval, de cor branca, gravado com 'SV CTV' em um lado.

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 de doses.
O cabotegravir é indicado para o tratamento do HIV em combinação com rilpivirina, portanto, ambas as bulas de cabotegravir e rilpivirina devem ser consultadas para a dose recomendada, bem como para os casos de doses perdidas
O cabotegravir pode ser administrado com ou sem alimentos. Entretanto, considerando que a rilpivirina deve ser administrada com uma refeição e que cabotegravir deve ser administrado ao mesmo tempo que a rilpivirina, ambos os medicamentos devem ser administrados com uma refeição, de preferência aproximadamente no mesmo horário todos os dias.

Método de Administração

Adultos e adolescentes a partir de 12 anos com peso mínimo de 35 kg

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 (ver Tabela 8).

Introdução oral (comprimidos revestidos)
Quando utilizado para introdução oral, os comprimidos orais de cabotegravir são recomendados por aproximadamente um mês (pelo menos 28 dias) em pacientes virologicamente suprimidos antes do início de cabotegravir injetável para avaliar a tolerabilidade ao cabotegravir. Os comprimidos de cabotegravir devem ser administrados concomitantemente com comprimidos de rilpivirina (ver Tabela 8).

Tabela 8 Esquema de introdução oral

	Introdução oral
Medicamento	Por um mês (pelo menos 28 dias), seguido pelas Injeções de Iniciação
Cabotegravir	30 mg uma vez ao dia
Rilpivirina	25 mg uma vez ao dia

Dose perdida

Vocabria® comprimidos revestidos
Se o paciente perder uma dose oral de cabotegravir, o paciente deve administrar a dose perdida assim que possível.

Vocabria® suspensão injetável de liberação prolongada
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 permanece apropriada (consulte as Tabelas 8 e 9).

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 até 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 9.

Tabela 9 Recomendações de Dosagem de Injeção Após Injeções Perdidas ou Terapia Oral Para Pacientes em Dosagem de Injeção Mensal

Tempo desde a última injeção	Recomendação
≤ 2 meses:	Continuar com o esquema posológico de injeção mensal de 2 mL (400 mg) assim que possível
> 2 meses	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 até 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 Tabela10.

Tabela 10 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

Crianças e Adolescentes
A segurança e a eficácia do cabotegravir em crianças com menos de 12 anos ou adolescentes com peso inferior a 35 Kg 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).

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

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, excluindo-se as reações no local da injeção. 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 dor de cabeça (até 12%) e pirexia[3] (10%).
As RAMs mais frequentemente relatadas da posologia a cada 2 meses do ATLAS-2M foram dor de cabeça (7%) e pirexia[3] (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 (≥1/10), comum (≥1/100 e <1/10), incomum (≥1/1.000 e <1/100), rara (≥1/10.000 e <1/1.000) e muito rara (<1/10.000), incluindo relatórios isolados.

Tabela 11 Reações Adversas [1]

Classe de sistemas 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
Distúrbios gastrointestinais	Comum	Náusea Vômito Dor abdominal[2] Flatulência Diarreia
Distúrbios hepatobiliares	Incomum	Hepatotoxicidade
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Comum	Erupção cutânea[3]
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Comum	Mialgia
Distúrbios gerais e quadros clínicos no local da administração	Muito comum	Pirexia[4]
	Comum	Fadiga Astenia Mal-estar
Investigações	Comum	Aumento de peso
	Incomum	Aumento das transaminases

[1] 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.
[2] Dor abdominal inclui os seguintes termos agrupados do MedDRA combinados: dor abdominal, dor abdominal superior.
[3] 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.
[4] 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.

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 (Ver Resultados de Eficácia).

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.

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 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.

População pediátrica
Com base nos dados das análises da Semana 16 (Coorte 1) e da Semana 24 (Coorte 2) do estudo MOCHA, nenhuma nova preocupação de segurança foi identificada em adolescentes (a partir de 12 anos e peso igual ou superior a 35 kg) quando comparado ao perfil de segurança estabelecido em adultos (ver Resultados de Eficácia).

Dados de pós-comercialização

Tabela 12 Reações adversas baseadas em experiência pós-comercialização

Classe de sistemas e órgãos MedDRA	**Frequência / Categoria**	**RAMs por regime de cabotegravir + rilpivirina**
Distúrbios do sistema imunitário	Incomum	Hipersensibilidade (incluindo angioedema, urticaria)
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 sobredosagem 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: 1.0107.0365
Farm. Resp.: Ana Carolina Carotta Anacleto
CRF-RJ N° 11580

Fabricado por:
Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations)
Priory Street, Ware, Hertfordshire SG12 0DJ, Reino Unido

Embalado por: Glaxo Wellcome, S.A.
Avenida da. Extremadura, 3, Polígono Industrial Allenduero, 09400
Aranda de Duero (Burgos) - Espanha

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.

OU

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

L2203_vocabria_com_rev_GDS11

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 11/08/2025.

Modelo de Texto de Bula – Paciente
Vocabria® comprimidos revestidos

LEIA ATENTAMENTE ESTA BULA ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
Vocabria®
cabotegravir sódico

APRESENTAÇÃO
Comprimidos revestidos de 30 mg em frasco plástico com 30 comprimidos.

USO ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO (A PARTIR DE 12 ANOS COM PESO MÍNIMO DE 35 KG)

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido revestido de **Vocabria®** contém:
cabotegravir.....30 mg (equivalentes a 31,62 mg de cabotegravir sódico)
excipientes.....q.s.p.....1 comprimido revestido

*lactose monoidratada, celulose microcristalina, hipromelose, amidoglicolato de sódio, água purificada, estearato de magnésio e Aquarius BP18237 Branco ou Opadry OY-S-28876 Branco (hipromelose, dióxido de titânio e macrogol).

II - INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?
Vocabria® comprimidos, em combinação com rilpivirina comprimidos, é indicado para o tratamento em curto prazo da infecção pelo HIV (vírus da imunodeficiência humana) em adultos e adolescentes a partir de 12 anos pesando pelo menos 35 kg, 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, para:

- introdução oral para avaliar a tolerabilidade do cabotegravir antes da administração de cabotegravir injetável de ação prolongada (LA);
- terapia oral para adultos e adolescentes (a partir de 12 anos pesando pelo menos 35 kg) que irão perder a dose planejada de cabotegravir injetável.

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.
Você precisa tomar **Vocabria®** todos os dias. 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). Ao iniciar o tratamento, o sistema imune se fortalece, então o corpo começa a combater as infecções.
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. 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.

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 seu médico ou farmacêutico se toma ou tomou recentemente algum outro medicamento ou se começar a tomar novos medicamentos. 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. Estes incluem medicamentos fitoterápicos e demais medicamentos comprados sem prescrição médica. **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:

- medicamentos chamados antiácidos, utilizados para tratar indigestão e azia (ver Como devo usar este medicamento?);
- 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.

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).

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
Comprimido revestido oval, de cor branca, gravado com ‘SV CTV’ em um lado.

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. Sempre tome **Vocabria®** exatamente como indicado pelo seu médico. Verifique com seu médico ou farmacêutico, se você não tiver certeza.
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.
Quando for iniciar o tratamento com Vocabria®, você e o seu médico podem decidir iniciar diretamente a injeção de Vocabria®.
A outra opção é que o seu médico pode aconselhá-lo a tomar um comprimido de Vocabria® uma vez por dia durante um mês (período de indução) antes da primeira injeção de Vocabria®. Tomar Vocabria® por um mês antes de receber as injeções de Vocabria® permitirá que seu médico teste o quão bem você tolera esses medicamentos.

Posologia

Adultos e adolescentes a partir de 12 anos com peso mínimo de 35 kg
A dose recomendada de **Vocabria®** é de 30 mg (um comprimido) uma vez ao dia. Os comprimidos de **Vocabria®** são sempre administrados com outro comprimido de medicamento para o HIV denominado rilpivirina.

Os comprimidos de **Vocabria®** devem ser engolidos inteiros com um pouco de líquido. Você deve administrar **Vocabria®** ao mesmo tempo que os comprimidos de rilpivirina, com uma refeição, de preferência aproximadamente no mesmo horário todos os dias.

Qual medicamento	**Quando**	**Dose**
Vocabria®	**Por 1 mês (pelo menos 28 dias)**	Comprimido de 30 mg, uma vez ao dia
rilpivirina	**Por 1 mês (pelo menos 28 dias)**	Comprimido de 25 mg, uma vez ao dia

Se você for perder uma dose de Vocabria® injetável
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 orientará você a administrar um comprimido ao dia até a próxima administração de **Vocabria®**.

Medicamentos antiácidos
Os antiácidos, usados para o tratamento da indigestão e da azia, podem impedir que **Vocabria®** seja absorvido em seu corpo tornando-o menos eficaz.
Os antiácidos devem ser administrados pelo menos 2 horas antes ou 4 horas depois de você administrar **Vocabria®**.
Fale com o seu médico para obter mais orientações sobre como administrar medicamentos redutores de ácido (antiácidos) com **Vocabria®**.

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 hepático leve ou moderada. **Vocabria®** não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática grave.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.
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 você se esquecer de tomar **Vocabria®** no horário estabelecido pelo seu médico, tome-o assim que lembrar. Continue seu tratamento como antes. Não tome uma dose em dobro para compensar doses esquecidas.

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 e sensação de calor (pirexia).

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 e ganho de peso

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),e alterações nos exames de sangue do fígado (aumento das transaminases), 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.

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 DESTE MEDICAMENTO?

Sinais e sintomas
A experiência atual com a sobredosagem de **Vocabria®** é limitada.

Tratamento
Não há tratamento específico para sobredosagem com **Vocabria®**. Em caso de sobredosagem, 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: 1.0107.0365
Farm. Resp.: Ana Carolina Carotta Anacleto
CRF-RJ N° 11580

Fabricado por:
Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations)
Priory Street, Ware, Hertfordshire SG12 0DJ, Reino Unido

Embalado por: Glaxo Wellcome, S.A.
Avenida da. Extremadura, 3, Polígono Industrial Allenduero, 09400
Aranda de Duero (Burgos) - Espanha

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.

OU

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

Modelo de Texto de Bula – Paciente
Vocabria® comprimidos revestidos

L2203_vocabria_com_rev_GDS11

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 11/08/2025.