

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

400 mg

Vocabria 400 mg suspensie injectabilă cu eliberare prelungită

600 mg

Vocabria 600 mg suspensie injectabilă cu eliberare prelungită

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

400 mg

Fiecare flacon conține cabotegravir 400 mg în 2 ml.

600 mg

Fiecare flacon conține cabotegravir 600 mg în 3 ml.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie injectabilă cu eliberare prelungită.

Suspensie de culoare albă până la roz pal.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Vocabria injectabil este indicat în asociere cu rilpivirină injectabilă pentru tratamentul infecției cu virusul imunodeficienței umane de tip 1 (HIV-1) la adulți și adolescenți (cu vârsta de cel puțin 12 ani și care cântăresc cel puțin 35 kg) care prezintă supresie virusologică (ARN HIV-1 <50 copii/ml) în prezența unui regim antiretroviral stabil, care nu au antecedente sau dovezi actuale ale rezistenței virale și nici antecedente de eșec virusologic la agenți terapeutici din clasa inhibitorilor non-nucleozidici de reverstranscriptază (INNRT) și a inhibitorilor de integrază (IIN) (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Vocabria trebuie prescris de către medici cu experiență în tratamentul infecției cu HIV.

Fiecare injecție trebuie administrată de un profesionist din domeniul sănătății.

Vocabria injectabil este indicat pentru tratamentul infecției cu HIV-1 în asociere cu rilpivirina injectabilă, prin urmare se recomandă consultarea informațiilor de prescriere a rilpivirinei injectabile pentru recomandări privind dozele.

Înainte de inițierea tratamentului injectabil cu Vocabria, profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să selecteze cu atenție pacienții care sunt de acord cu programul stabilit de administrare a injecțiilor și să consilieze pacienții cu privire la importanța respectării vizitelor de administrare programate pentru a menține supresia virală și pentru a reduce riscul recăderii și rezistenței la tratament ce pot apărea atunci când se omite administrarea unor doze.

După întreruperea tratamentului injectabil cu Vocabria și rilpivirină, este esențial să se instituie un regim antiretroviral alternativ care să asigure supresia virusologică completă, la cel mult o lună după ultima injecție cu Vocabria, în cazul în care aceasta se administrează lunar și la cel mult două luni după ultima injecție cu Vocabria, în cazul administrării la interval de 2 luni (vezi pct. 4.4).

Profesionistul din domeniul sănătății și pacientul pot decide utilizarea cabotegravir sub formă de comprimate ca tratament preliminar oral anterior inițierii tratamentului pe cale injectabilă cu Vocabria pentru a se evalua tolerabilitatea la cabotegravir (vezi Tabelul 1) sau pot începe tratamentul direct prin injecțiile cu Vocabria (vezi Tabelul 2 pentru recomandări privind dozele de administrat lunar și Tabelul 3 pentru cele administrate la intervale de 2 luni).

Doze

Adulți și adolescenți (cu vârsta de cel puțin 12 ani și care cântăresc cel puțin 35 kg)

Tratament preliminar pe cale orală

Atunci când este utilizat ca tratament preliminar oral, cabotegravir trebuie administrat cu rilpivirină pe cale orală timp de aproximativ o lună (cel puțin 28 zile) pentru a se evalua tolerabilitatea la cabotegravir și rilpivirină (vezi pct. 4.4). Se va administra un comprimat de 30 mg cabotegravir împreună cu un comprimat de 25 mg rilpivirină, o dată pe zi. Atunci când sunt administrate în asociere cu rilpivirina, comprimatele de cabotegravir trebuie luate în timpul mesei (vezi informațiile de prescriere pentru cabotegravir comprimate).

Tabelul 1 Schema de administrare a tratamentului preliminar pe cale orală

	TRATAMENT PRELIMINAR PE CALE ORALĂ
Medicament	Timp de o lună (cel puțin 28 zile), urmat de injecția de inițiere^a
Cabotegravir	30 mg o dată pe zi
Rilpivirină	25 mg o dată pe zi

^a vezi tabelul 2 pentru schema de administrare a injecțiilor lunare și tabelul 3 pentru schema de administrare la intervale de 2 luni.

Schema de administrare lunară

Injecția de inițiere a tratamentului (600 mg corespunzând unei doze de 3 ml)

În ultima zi a terapiei antiretrovirale curente sau a terapiei preliminare orale, doza inițială recomandată de Vocabria injectabil este de 600 mg într-o singură injecție administrată intramuscular. Vocabria injectabil și rilpivirina injectabilă trebuie administrate în zone diferite ale mușchiului gluteal la aceeași vizită.

Injecțiile de continuare a tratamentului (400 mg corespunzând unei doze de 2 ml)

După injecția de inițiere a tratamentului, doza injectabilă de continuare a tratamentului cu Vocabria constă într-o singură injecție intramusculară în doză de 400 mg, administrată lunar. Vocabria injectabil și rilpivirina injectabilă trebuie administrate în zone diferite ale mușchiului gluteal la aceeași vizită. Pacienților li se pot administra injecții în interval de până la 7 zile înainte sau după data programată pentru administrarea dozelor injectabile de 400 mg lunar.

Tabelul 2 Schema de administrare recomandată pentru tratamentul lunar pe cale intramusculară

	INIECȚIA DE INIȚIERE	INIECȚIILE DE CONTINUARE
Medicament	Inițiați injecția în ultima zi a terapiei TAR curente sau a terapiei preliminare orale (dacă este utilizată)	La o lună după injecția de inițiere și ulterior lunar
Vocabria	600 mg	400 mg lunar
Rilpivirină	900 mg	600 mg lunar

Schema de administrare o dată la 2 luni

Injecțiile de inițiere – la interval de o lună una de cealaltă (600 mg)

În ultima zi a terapiei antiretrovirale curente sau a terapiei preliminare orale, doza inițială recomandată de Vocabria injectabil este de 600 mg într-o singură injecție administrată intramuscular.

La o lună mai târziu trebuie administrată o a doua injecție intramusculară cu Vocabria în doză de 600 mg. Pacienților li se poate administra a doua injecție de inițiere de 600 mg în interval de până la 7 zile înainte sau după data programată pentru administrare.

Vocabria injectabil și rilpivirina injectabilă trebuie administrate în zone diferite ale mușchiului gluteal la aceeași vizită.

Injecțiile de continuare a tratamentului – la interval de 2 luni una de cealaltă (600 mg)

După injecțiile de inițiere, doza injectabilă recomandată pentru continuarea tratamentului cu Vocabria constă într-o singură injecție intramusculară în doză de 600 mg, administrată la interval de 2 luni. Vocabria injectabil și rilpivirina injectabilă trebuie administrate în zone diferite ale mușchiului gluteal la aceeași vizită. Pacienților li se pot administra injecții în interval de până la 7 zile înainte și după data programată pentru administrarea dozelor injectabile de 600 mg la fiecare 2 luni.

Tabelul 3 Schema de administrare recomandată pentru tratamentul administrat pe cale intramusculară o dată la 2 luni

	INIECȚIILE DE INIȚIERE	INIECȚIILE DE CONTINUARE
Medicament	Inițiați injecția în ultima zi a terapiei TAR curente sau a terapiei preliminare orale (dacă este utilizată). După o lună, trebuie inițiată administrarea celei de a doua injecții	La două luni după ultima injecție de inițiere și ulterior la intervale de 2 luni
Vocabria	600 mg	600 mg

Rilpivirină	900 mg	900 mg
-------------	--------	--------

Recomandări privind dozele la trecerea de la schema de administrare lunară la schema de administrare o dată la 2 luni a injecțiilor

Pacienților trecuți de la schema de continuare a tratamentului prin injecții administrate lunar la o schemă de administrare la interval de 2 luni li se va administra o singură injecție intramusculară de cabotegravir în doză de 600 mg la o lună după administrarea ultimei doze injectabile de 400 mg și, ulterior, doze de 600 mg la fiecare 2 luni.

Recomandări privind dozele la trecerea de la schema de administrare o dată la 2 luni la schema de administrare lunară a injecțiilor

Pacienților trecuți de la schema de continuare a tratamentului prin injecții administrate o dată la 2 luni la o schemă de administrare lunară li se va administra o singură injecție intramusculară de cabotegravir în doză de 400 mg la 2 luni după administrarea ultimei doze injectabile de 600 mg și, ulterior, doze de 400 mg în fiecare lună.

Doze omise

Pacienții care nu se prezintă la o vizită programată de administrare a injecțiilor trebuie reevaluați clinic pentru a se verifica dacă reluarea terapiei rămâne o opțiune adecvată. Vezi Tabelele 4 și 5 pentru recomandări privind dozele după omiterea unei injecții.

Omiterea unei injecții lunare

Dacă un pacient nu se poate prezenta la vizita de administrare a injecției, depășind data programată cu mai mult de 7 zile, se poate recurge la terapia pe cale orală (un comprimat de 30 mg cabotegravir și un comprimat de 25 mg rilpivirină o dată pe zi) pentru a înlocui până la 2 injecții lunare consecutive. Sunt disponibile date limitate cu privire la înlocuirea cu alte terapii antiretrovirale (TAR) complet supresive (în principal bazate pe INI) cu administrare orală, vezi pct. 5.1. În cazul în care terapia orală se prelungește mai mult de două luni, este recomandat să se opteze pentru un regim cu administrare orală alternativ.

Prima doză de tratament pe cale orală trebuie administrată la o lună (+/- 7 zile) după administrarea ultimelor doze injectabile de Vocabria și rilpivirină. Administrarea injectabilă trebuie reluată în ziua terminării terapiei pe cale orală, conform recomandărilor din Tabelul 4.

Tabelul 4 Recomandări privind administrarea dozelor injectabile de Vocabria după omiterea unor injecții sau după terapia pe cale orală, în cazul pacienților care urmează un regim de administrare lunară a injecțiilor

Intervalul de timp de la ultima injecție	Recomandări
≤2 luni:	Se continuă tratamentul în doze injectabile de 400 mg administrate lunar, imediat ce este posibil.
>2 luni:	Se reinițiază tratamentul pacientului cu doza de 600 mg, apoi se continuă urmând schema de administrare în doze injectabile de 400 mg lunar.

Omiterea unei injecții administrate la 2 luni

Dacă un pacient nu se poate prezenta la vizita de administrare a injecției cu Vocabria, depășind data programată cu mai mult de 7 zile, se poate recurge la terapia pe cale orală (un comprimat de 30 mg cabotegravir și un comprimat de 25 mg rilpivirină o dată pe zi) pentru a înlocui o injecție administrată la 2 luni. Sunt disponibile date limitate cu privire la înlocuirea cu alte terapii antiretrovirale (TAR) complet supresive (în principal bazate pe INI) cu administrare orală, vezi pct. 5.1. În cazul în care

terapia orală se prelungește mai mult de două luni, este recomandat să se opteze pentru un regim cu administrare orală alternativ.

Prima doză de tratament oral trebuie administrată la două luni (+/- 7 zile) după administrarea ultimelor doze injectabile de cabotegravir și rilpivirină. Administrarea injectabilă trebuie reluată în ziua terminării terapiei pe cale orală, conform recomandărilor din Tabelul 5.

Tabelul 5 **Recomandări privind administrarea dozelor injectabile de Vocabria după omiterea unor injecții sau după terapia pe cale orală, în cazul pacienților care urmează un regim de administrare o dată la 2 luni a injecțiilor**

Vizita de administrare omisă	Intervalul de timp de la ultima injecție	Recomandări (toate dozele injectabile sunt de 3 ml)
Injecția a 2-a	≤2 luni	Se reia tratamentul cu doza injectabilă de 600 mg imediat ce este posibil și apoi se continuă terapia conform schemei de administrare o dată la fiecare 2 luni.
	>2 luni	Se reinițiază tratamentul pacientului cu doza de 600 mg, urmată de o a doua doză de inițiere de 600 mg, o lună mai târziu. Apoi se continuă urmând schema de administrare o dată la 2 luni a injecțiilor.
Injecția a 3-a sau injecții ulterioare	≤3 luni	Se reia tratamentul cu doza injectabilă de 600 mg imediat ce este posibil și apoi se continuă terapia conform schemei de administrare o dată la fiecare 2 luni.
	>3 luni	Se reinițiază tratamentul pacientului cu doza de 600 mg, urmată de o a doua doză de inițiere de 600 mg, o lună mai târziu. Apoi se continuă urmând schema de administrare o dată la 2 luni a injecțiilor.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici. Sunt disponibile date limitate cu privire la utilizarea cabotegravir la pacienții cu vârsta de 65 ani și peste (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei ≥ 60 până la <90 mL/minut), moderată (clearance-ul creatininei ≥ 30 până la <60 mL/minut) sau severă (clearance-ul creatininei ≥ 15 până la <30 mL/minut și care nu sunt tratați prin dializă [vezi pct. 5.2]). Cabotegravir nu a fost studiat la pacienții cu boală renală în stadiu terminal care urmează tratament de supleere a funcției renale. Întrucât cabotegravir se leagă de proteinele plasmatice în proporție mai mare de 99%, nu se așteaptă ca dializa să modifice nivelurile de expunere la cabotegravir. Cabotegravir trebuie utilizat cu prudență în cazul administrării la un pacient care urmează tratament de supleere a funcției renale.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (scor Child-Pugh A sau B). Cabotegravir nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică severă (scor Child-Pugh C, [vezi pct. 5.2]). Cabotegravir trebuie utilizat cu prudență în cazul administrării la un pacient cu insuficiență hepatică severă.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Vocabria la copii cu vârsta sub 12 ani și adolescenți care cântăresc mai puțin de 35 kg nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Pentru administrare intramusculară. Administrarea trebuie să se facă cu atenție pentru a evita injectarea accidentală într-un vas de sânge.

Injectia cu Vocabria trebuie administrată de un profesionist din domeniul sănătății. Pentru instrucțiuni privind administrarea, a se vedea „Instrucțiuni de utilizare” din prospect. Aceste instrucțiuni ar trebui urmărite cu atenție atunci când pregătiți suspensia pentru injectare pentru a evita scurgerea.

Injectia cu Vocabria trebuie administrată întotdeauna în asociere cu injectia cu rilpivirină. Ordinea efectuării injectiilor nu este importantă. Pentru administrarea dozei recomandate, trebuie citite informațiile privind prescrierea rilpivirinei injectabile.

Atunci când administrează injectia cu Vocabria, profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să ia în considerare indicele de masă corporală (IMC) al pacientului pentru a fi siguri că acul este suficient de lung pentru a ajunge la mușchiul gluteal.

Se ține ferm flaconul și se agită cu putere timp de 10 secunde. Se întoarce flaconul și se verifică reomogenizarea suspensiei. Ar trebui să aibă un aspect omogen. Dacă suspensia nu este omogenă, se agită din nou flaconul. Este normal să se observe formarea unor bule mici de aer.

Injectiile trebuie administrate în regiunea ventrogluteală (recomandat) sau cea dorsogluteală.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la punctul 6.1.

Utilizare concomitent cu rifampicină, rifapentină, carbamazepină, oxcarbazepină, fenitoină sau fenobarbital (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Riscul de apariție a rezistenței după întreruperea tratamentului

Pentru a reduce la minimum riscul de apariție a rezistenței virale, este esențial să se instituie un regim antiretroviral alternativ care să asigure supresia virusologică completă, la cel mult o lună după ultima injecție cu Vocabria, în cazul în care aceasta se administrează lunar și la cel mult două luni după ultima injecție cu Vocabria, în cazul administrării la interval de 2 luni.

Dacă se suspectează eșecul virusologic, trebuie instituit un regim terapeutic alternativ, cât mai curând posibil.

Proprietățile de acțiune pe termen lung ale Vocabria injectabil

Concentrații reziduale de cabotegravir pot rămâne în circulația sistemică a pacienților pe perioade îndelungate (până la 12 luni sau mai mult timp), prin urmare medicii trebuie să ia în considerare proprietățile de eliberare prelungită a Vocabria injectabil atunci când întrerup tratamentul cu acest medicament (vezi pct. 4.5, 4.6, 4.7 și 4.9).

Factori inițiali asociați cu eșecul virusologic

Înainte de inițierea regimului de tratament, trebuie luat în considerare faptul că analizele multivariabile indică faptul că o combinație a cel puțin 2 dintre următorii factori inițiali poate fi asociată cu un risc crescut de eșec virusologic: mutații ale rezistenței la rilpivirină arhivate, subtipul HIV-1 A6/A1 sau IMC ≥ 30 kg/m². Datele disponibile sugerează că eșecul virusologic apare mai des atunci când acești pacienți sunt tratați conform schemei terapeutice cu administrare la interval de 2 luni, comparativ cu schema terapeutică cu administrare lunară. La pacienții cu antecedente de tratament incomplet sau incert, fără analize de rezistență înainte de tratament, se recomandă prudență în prezența fie a IMC ≥ 30 kg/m² sau a subtipului HIV-1 A6/A1 (vezi pct. 5.1).

Reacții adverse cutanate severe (SCAR)

Reacțiile adverse cutanate severe, sindromul Stevens-Johnson (SJS) și necroliza epidermică toxică (TEN), care pot pune în pericol viață sau pot fi letale, au fost raportate foarte rar în asociere cu administrarea de cabotegravir.

La momentul prescripției medicale, pacienții trebuie sfătuiți cu privire la semnele și simptomele care însoțesc reacțiile cutanate severe și trebuie monitorizați atent. Dacă apar semne și simptome sugestive pentru aceste reacții, administrarea de cabotegravir trebuie întreruptă imediat și trebuie luată în considerare o formă alternativă (dacă este cazul). Dacă pacientul a dezvoltat o reacție adversă gravă, cum ar fi SJS sau TEN, cu utilizarea cabotegravirului, tratamentul cu cabotegravir nu trebuie reluat niciodată la acest pacient.

Reacții de hipersensibilitate

Au fost raportate reacții de hipersensibilitate asociate cu administrarea inhibitorilor de integrază, inclusiv cabotegravir. Aceste reacții sunt caracterizate prin erupție cutanată tranzitorie, manifestări sistemice și, uneori, prin disfuncție a organelor, inclusiv leziuni hepatice. Tratamentul cu Vocabria și alte medicamente suspectate se întrerupe imediat, în cazul în care apar semne sau simptome de hipersensibilitate (incluzând, dar fără a se limita la erupții cutanate severe sau erupții cutanate însoțite de febră, stare generală de rău, oboseală, dureri musculare sau articulare, pustule, leziuni la nivelul cavității bucale, conjunctivită, edeme faciale, hepatită, eozinofilie sau angioedem). Trebuie monitorizată starea clinică, inclusiv aminotransferazele hepatice și inițiat tratamentul adecvat (vezi pct. 4.2 și Proprietățile de acțiune pe termen lung ale Vocabria injectabil, 4.8 și 5.1).

Toxicitate hepatică

Au fost raportate cazuri de hepatotoxicitate la un număr redus de pacienți cărora li s-a administrat Vocabria și care prezentau sau nu boli hepatice preexistente (vezi pct. 4.8). În studiile clinice, administrarea cabotegravir ca tratament preliminar pe cale orală a servit la identificarea pacienților care pot prezenta risc de toxicități hepatice.

Se recomandă monitorizarea parametrilor biochimici hepatici și întreruperea tratamentului cu Vocabria în cazul în care se suspectează apariția toxicității hepatice (vezi Proprietățile de acțiune pe termen lung ale Vocabria injectabil).

Infecția concomitentă cu VHB/VHC

Pacienții care prezentau coinfecție cu virusul hepatitic B au fost excluși din studiile cu Vocabria. Nu se recomandă inițierea tratamentului cu Vocabria la pacienții coinfectați cu virusul hepatitic B. Medicii vor consulta ghidurile actuale de tratament pentru managementul infecției cu HIV la pacienții coinfectați cu virusul hepatitic B.

Datele disponibile de la pacienții coinfectați cu virusul hepatitic C sunt limitate. În cazul pacienților cu infecție concomitentă cu virusul hepatitei C se recomandă monitorizarea funcției hepatice.

Interacțiuni cu alte medicamente

Se recomandă prudență în cazul prescrierii Vocabria injectabil împreună cu medicamente care îi pot reduce nivelul de expunere (vezi pct. 4.5).

Administrarea Vocabria injectabil concomitent cu rifabutina nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Sindromul de reactivare imună

Pacienții infectați cu HIV și cu deficiență imună severă în momentul instituirii terapiei antiretrovirale combinate (TARC) pot prezenta o reacție inflamatorie în cadrul infecțiilor asimptomatice sau reziduale cu agenți patogeni oportuniști care să determine afecțiuni clinice grave sau agravarea simptomelor. De obicei, astfel de reacții au fost observate în primele câteva săptămâni sau luni de la inițierea TARC. Exemple relevante sunt retinita cu virus citomegalic, infecții micobacteriene generalizate și/sau localizate și pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii*. Orice simptome inflamatorii trebuie evaluate și trebuie instituit tratamentul, dacă acest lucru este necesar. De asemenea, a fost raportată apariția bolilor autoimune (cum ar fi boala Graves și hepatita autoimună) în contextul reactivării imune; cu toate acestea, timpul raportat până la instalare este variabil și aceste evenimente pot să apară la multe luni după inițierea tratamentului.

Infecții oportuniste

Pacienții trebuie informați că terapia cu Vocabria sau orice altă terapie antiretrovirală nu vindecă infecția cu HIV și că pot să dezvolte în continuare infecții oportuniste și alte complicații ale infecției cu HIV. Prin urmare, pacienții trebuie să rămână sub stricta supraveghere clinică a unor medici cu experiență în tratarea acestor boli asociate infecției cu HIV.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Vocabria injectabil în asociere cu rilpivirina injectabilă este indicat pentru tratamentul infecției cu HIV-1, prin urmare se recomandă consultarea informațiilor de prescriere a rilpivirinei injectabile pentru identificarea interacțiunilor asociate.

Efectul altor medicamente asupra farmacocineticii cabotegravir

Cabotegravir este preponderent metabolizat de uridin-difosfat-glucuronosil-transferază (UGT) 1A1 și într-o proporție mai mică de UGT1A9. Se așteaptă ca medicamentele care sunt inductori puternici ai UGT1A1 sau UGT1A9 să scadă concentrațiile plasmatice ale cabotegravir, determinând pierderea eficacității (vezi pct. 4.3 și tabelul 6 de mai jos). La persoanele cu metabolizare lentă pe calea UGT1A1, reflectând un nivel maxim de inhibiție clinică a UGT1A1, valorile medii ale ASC, C_{max} și C_{tau} pentru cabotegravir administrat pe cale orală au crescut de până la 1,5 ori. Impactul unui inhibitor de UGT1A1 poate fi puțin mai pronunțat, cu toate acestea, având în vedere marjele de siguranță ale cabotegravir, se preconizează că această creștere nu va fi relevantă din punct de vedere clinic. Prin urmare, nu sunt recomandate ajustări ale dozei de Vocabria în prezența inhibitorilor de UGT1A1 (de exemplu atazanavir, erlotinib, sorafenib).

Cabotegravir este un substrat pentru glicoproteina P (gp-P) și proteina de rezistență în cancerul mamar (*breast cancer resistance protein*, BCRP), însă, datorită gradului înalt de permeabilitate, nu se anticipează modificări ale absorbției la administrarea concomitent cu alți inhibitori ai gp-P sau BCRP.

Efectul cabotegravir asupra farmacocineticii altor medicamente

In vivo, cabotegravir nu a avut niciun efect asupra midazolamului, un substrat al citocromului P450 (CYP) 3A4. *In vitro*, cabotegravir nu a indus CYP1A2, CYP2B6 sau CYP3A4.

In vitro, cabotegravir a inhibat transportorii anionici organici (OAT) 1 ($CI_{50}=0,81 \mu\text{m}$) și OAT3 ($CI_{50}=0,41 \mu\text{m}$). Prin urmare se recomandă prudență la administrarea împreună cu medicamentele substrat pentru OAT1/3 care au un indice terapeutic îngust (de exemplu, metotrexatul).

Injectiile cu Vocabria și rilpivirină sunt concepute pentru a constitui un regim de tratament complet al infecției cu HIV-1 și nu trebuie administrate împreună cu alte medicamente antiretrovirale pentru tratamentul HIV. Următoarele informații cu privire la interacțiunile medicamentoase cu alte medicamente antiretrovirale sunt furnizate pentru eventualitatea în care se întrerupe administrarea injecțiilor cu Vocabria și rilpivirină și este necesară inițierea unei terapii antivirale alternative (vezi pct. 4.4). Pe baza profilului de interacțiuni cu alte medicamente din studiile clinice și *in vitro*, nu este de așteptat ca medicamentul cabotegravir să modifice concentrațiile plasmatice ale altor medicamente antiretrovirale, printre care inhibitorii de protează, inhibitorii nucleozidici ai reverstranscriptazei, inhibitorii non-nucleozidici ai reverstranscriptazei, inhibitorii integrazei, inhibitorii de intrare sau ibalizumab.

Nu s-au efectuat studii cu cabotegravir injectabil privind interacțiunile medicamentoase. Datele referitoare la interacțiunile medicamentoase furnizate în Tabelul 6 sunt preluate din studiile privind cabotegravir cu administrare orală (creșterea concentrației plasmatice este indicată prin “↑”, scăderea prin “↓”, absența modificărilor prin “↔”, aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp prin “ASC”, concentrația plasmatică maximă observată prin “ C_{max} ”, iar concentrația plasmatică la sfârșitul intervalului dintre administrările dozelor prin “ C_{τ} ”).

Tabelul 6 Interacțiuni medicamentoase

Medicamente în funcție de ariile terapeutice	Interacțiuni Modificarea mediei geometrice (%)	Recomandări privind administrarea-concomitentă
<i>Medicamente antivirale împotriva HIV-1</i>		
Inhibitori non-nucleozidici ai reverstranscriptazei: Etravirină	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 1% C_{max} ↑ 4% C_{τ} ↔ 0%	Etravirina nu a modificat semnificativ concentrația plasmatică a cabotegravir. Nu este necesară ajustarea dozei de Vocabria atunci când se începe administrarea injecțiilor după tratamentul cu etravirină.
Inhibitori non-nucleozidici ai revers transcriptazei: Rilpivirină	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 12% C_{max} ↑ 5% C_{τ} ↑ 14% Rilpivirine ↔ AUC ↓ 1% C_{max} ↓ 4% C_{τ} ↓ 8%	Rilpivirina nu a modificat semnificativ concentrația plasmatică a cabotegravir. Nu este necesară ajustarea dozei injecției cu Vocabria în cazul administrării concomitente cu rilpivirină.
<i>Anticonvulsivante</i>		
Carbamazepină Oxcarbazepină Fenitoină Fenobarbital	Cabotegravir ↓	Inductorii metabolici pot scădea semnificativ concentrația plasmatică a cabotegravir. Administrarea concomitentă este contraindicată (vezi pct. 4.3).

<i>Antimicobacteriene</i>		
Rifampicină	Cabotegravir ↓ AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 6%	Rifampicina a scăzut semnificativ concentrația plasmatică a cabotegravir, ceea ce poate duce la pierderea efectului terapeutic. Nu au fost stabilite recomandările privind dozele în cazul administrării Vocabria concomitent cu rifampicina și administrarea concomitentă a acestor medicamente este contraindicată (vezi pct. 4.3).
Rifapentină	Cabotegravir ↓	Rifapentina poate scădea semnificativ concentrațiile plasmatice ale cabotegravir. Administrarea concomitentă este contraindicată (vezi pct. 4.3).
Rifabutină	Cabotegravir ↓ AUC ↓ 21% C _{max} ↓ 17% C _τ ↓ 26%	Rifabutina poate scădea concentrația plasmatică a cabotegravir. Utilizarea concomitentă trebuie evitată.
<i>Contraceptive orale</i>		
Etinilestradiol (EE) și Levonorgestrel (LNG)	EE ↔ AUC ↑ 2% C _{max} ↓ 8% C _τ ↔ 0% LNG ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 5% C _τ ↑ 7%	Cabotegravirul nu a modificat semnificativ, într-o măsură relevantă clinic, concentrațiile plasmatice ale etinilestradiolului și levonorgestrelului. Nu este necesară ajustarea dozei contraceptivelor orale în cazul administrării concomitente cu Vocabria.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Există date limitate privind utilizarea cabotegravir la femeile gravide. Efectul Vocabria asupra sarcinii la om nu este cunoscut.

Cabotegravirul nu a avut efect teratogen în studiile efectuate la femele de șobolan și iepure gestante, însă a generat efecte toxice asupra funcției de reproducere la animale la expuneri mai mari decât doza terapeutică (vezi pct. 5.3). Relevanța pentru sarcină la om a acestor rezultate nu este cunoscută.

Nu se recomandă utilizarea Vocabria injectabil în timpul sarcinii cu excepția cazurilor în care beneficiul anticipat pentru mamă depășește riscul potențial pentru făt.

Cabotegravir a fost depistat în circulația sistemică timp de până la 12 luni sau mai mult după administrarea unei injecții (vezi pct. 4.4).

Alăptarea

Pe baza datelor din studiile la animale, este de așteptat ca medicamentul cabotegravir să fie secretat în laptele uman, deși acest lucru nu a fost confirmat la om. Cabotegravir poate fi prezent în laptele uman timp de până la 12 luni sau mai mult după administrarea ultimei injecții de cabotegravir.

Se recomandă ca femeile care sunt în evidență cu HIV să nu își alăpteze copiii, pentru a evita transmiterea HIV.

Fertilitatea

Nu există date privind efectele cabotegravir asupra fertilității la bărbați sau femei. Studiile la animale nu au evidențiat efecte ale cabotegravir asupra fertilității la masculi sau femele (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pacienții trebuie informați că s-au raportat cazuri de amețeală, oboseală și somnolență în timpul tratamentului cu Vocabria injectabil. Atunci când se evaluează capacitatea pacientului de a conduce vehicule sau folosi utilaje, trebuie avută în vedere starea clinică a acestuia și profilul reacțiilor adverse asociate cu Vocabria injectabil.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse (RA) raportate cel mai frecvent din studiile privind administrarea lunară au fost reacțiile la locul injectării (până la 84%), cefaleea (până la 12%) și pirexia⁵ (10%).

RA raportate cel mai frecvent din studiul ATLAS-2M privind administrarea la interval de 2 luni au fost reacțiile la locul injectării (76%), cefaleea (7%) și pirexia⁵ (7%).

Reacțiile SCAR, SJS și TEN, au fost raportate în asociere cu administrarea de cabotegravir (vezi pct. 4.4).

Lista reacțiilor adverse în format tabelar

Reacțiile adverse identificate pentru cabotegravir sau rilpivirină sunt enumerate în Tabelul 7 în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$).

Tabelul 7 Lista reacțiilor adverse prezentată sub formă de tabel¹

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO)	Categoria de frecvență	RA pentru regimul de tratament cu Vocabria + rilpivirină
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	Hipersensibilitate*
Tulburări psihice	Frecvente	Depresie Anxietate Vise anormale Insomnie
	Mai puțin frecvente	Tentativă de suicid; Ideeație suicidară (în special la pacienții cu antecedente de afecțiuni psihice preexistente)
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Cefalee
	Frecvente	Amețeală
	Mai puțin frecvente	Somnolență Reacții vasovagale (ca răspuns la injecții)
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Greață

		Vărsături Durere abdominală ² Flatulență Diaree
Tulburări hepatobiliare	Mai puțin frecvente	Hepatotoxicitate
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Erupție cutanată tranzitorie ³
	Mai puțin frecvente	Urticarie* Angioedem*
	Foarte rare	Sindromul Stevens-Johnson*, necroliza epidermică toxică*
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Frecvente	Mialgie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Reacții la locul injectării (durere ⁴ și disconfort, nodul, indurație) Pirexie ⁵
	Frecvente	Reacții la locul injectării (edem, eritem, prurit, echimoze, căldură, hematom) Oboseală Astenie Stare generală de rău
	Mai puțin frecvente	Reacții la locul injectării (celulită, abces, anestezie, hemoragie, modificări de culoare)
Investigații diagnostice	Frecvente	Creștere ponderală
	Mai puțin frecvente	Valori crescute ale transaminazelor Valori crescute ale bilirubinei sanguine

¹ Frecvența RA identificate se bazează pe toate aparițiile raportate ale evenimentelor și nu se limitează la cele considerate cel puțin posibil corelate de către investigator.

² Durerea abdominală include următorul grup de termeni preferați MedDRA: durere abdominală, durere la nivelul abdomenului superior.

³ Eruptia cutanată tranzitorie include următorul grup de termeni preferați MedDRA: erupție cutanată tranzitorie, erupție cutanată eritematoasă, erupție cutanată generalizată, erupție cutanată maculară, erupție cutanată maculo-papulară, erupție cutanată morbiliformă, erupție cutanată papulară, erupție cutanată pruriginoasă.

⁴ Rareori poate provoca tulburări temporare ale mersului

⁵ Pirexia include următorul grup de termeni preferați MedDRA: senzație de căldură, temperatură corporală crescută. Majoritatea evenimentelor reprezentate de pirexie au fost raportate în decurs de o săptămână de la injectări.

*Vă rugăm să consultați pct. 4.4.

Profilul general de siguranță la săptămâna 96 și săptămâna 124 în studiul FLAIR a corespuns cu cel observat la săptămâna 48, fără a fi identificate probleme de siguranță noi. În faza de extensie a studiului FLAIR, la inițierea tratamentului cu CAB LA + RPV LA prin administrarea directă a injecțiilor nu s-au constatat probleme de siguranță noi corelate cu omiterea fazei de tratament preliminar pe cale orală (vezi pct. 5.1).

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții la locul injectării (RLI)

Până la 1% dintre subiecți au întrerupt tratamentul cu Vocabria și rilpivirină din cauza RLI. Atunci când tratamentul a fost administrat lunar, până la 84% dintre subiecți au raportat reacții la locul injectării; la un total de 30393 de injecții, au fost raportate 6815 RLI. Atunci când tratamentul a fost

administrat o dată la 2 luni, până la 76% dintre subiecți au raportat reacții la locul injectării; la un total de 8470 de injecții, au fost raportate 2507 RLI.

Severitatea reacțiilor a fost în general ușoară (Gradul 1, 70%-75% dintre subiecți) sau moderată (Gradul 2, 27%-36% dintre subiecți). RLI severe (de gradul 3) au fost manifestate de 3-4% dintre subiecți. Durata mediană a evenimentelor RLI per ansamblu a fost de 3 zile. Proporția subiecților care au raportat RLI a scăzut în timp.

Creștere ponderală

La momentul prestabilit din săptămâna 48, subiecții din studiile FLAIR și ATLAS cărora li s-a administrat Vocabria cu rilpivirină au luat în greutate un număr median de 1,5 kg, iar subiecții care au continuat tratamentul lor antiretroviral curent (TARC) au luat în greutate un număr median de 1,0 kg (analiza cumulată). În fiecare dintre studiile FLAIR și ATLAS, creșterea mediană în greutate în brațele de tratament cu Vocabria și rilpivirină a fost de 1,3 kg și, respectiv, de 1,8 kg, comparativ cu 1,5 kg și 0,3 kg, în brațele de tratament cu TARC.

La momentul prestabilit din săptămâna 48, în studiul ATLAS-2M, creșterea mediană în greutate în brațele cu administrare de Vocabria plus rilpivirină atât o dată pe lună, cât și o dată la 2 luni, a fost de 1,0 kg.

Modificări ale parametrilor biochimici de laborator

Au fost observate creșteri mici, neprogresive ale bilirubinei totale (neasociate cu icter clinic) în cazul tratamentului cu Vocabria și rilpivirină. Aceste creșteri nu au fost considerate relevante clinic, deoarece reflectă cel mai probabil concurența dintre cabotegravir și bilirubina neconjugată pentru aceeași cale de eliminare (UGT1A1).

A fost observată creșterea valorilor transaminazelor (ALT/AST) la subiecții cărora li s-a administrat Vocabria în asociere cu rilpivirină în cadrul studiilor clinice. Aceste creșteri au fost atribuite preponderent hepatitei virale acute. Un număr mic de subiecți care urmau tratament pe cale orală au prezentat creșteri ale transaminazelor atribuite unei toxicități hepatice suspectate a fi induse de medicament; aceste modificări au fost reversibile odată cu întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Valori crescute ale lipazei au fost observate în timpul studiilor clinice cu Vocabria plus rilpivirină; creșteri ale lipazei de Gradul 3 și 4 au apărut cu o incidență mai mare cu Vocabria plus rilpivirină comparativ cu CAR. Aceste creșteri au fost în general asimptomatice și nu au dus la întreruperea tratamentului cu Vocabria plus rilpivirină. În cadrul studiului ATLAS-2M a fost raportat un caz de pancreatită letală asociată cu valori crescute ale lipazei de Gradul 4 și factori de risc (inclusiv antecedente de pancreatită), pentru care nu a putut fi exclusă relația de cauzalitate cu tratamentul injectabil.

Copii și adolescenți

Pe baza datelor din analiza săptămânii 16 (Cohorta 1C, n=30) și săptămânii 24 (Cohorta 2, n=144) a studiului MOCHA (IMPAACT 2017), nu au fost identificate noi probleme de siguranță la adolescenți (cu vârsta de cel puțin 12 ani și o greutate de 35 kg sau mai mare) comparativ cu profilul de siguranță stabilit la adulți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există tratament specific pentru o supradoză de Vocabria. În cazul unui supradozaj, pacientul trebuie să primească tratament de susținere și să fie monitorizat adecvat după caz.

Se cunoaște faptul că medicamentul cabotegravir se leagă în proporție mare de proteinele plasmatic; prin urmare, este puțin probabil ca dializa să fie utilă în eliminarea medicamentului din organism. Abordarea terapeutică a supradozajului cu Vocabria injectabil trebuie să ia în considerare expunerea prelungită la medicament după injectare.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antivirale pentru uz sistemic, inhibitori de integrază, cod ATC: J05AJ04.

Mecanism de acțiune

Cabotegravir inhibă integraza HIV prin legarea de situsul activ al integrazei și prin blocarea fazei de transfer catenar a integrării acidului dezoxiribonucleic (ADN) retroviral, fază care este esențială pentru ciclul de replicare HIV.

Efecte farmacodinamice

Activitatea antivirală în culturi celulare

Cabotegravir a manifestat activitate antivirală împotriva tulpinilor virale de laborator ale HIV-1 de tip sălbatic, cu valori ale concentrației medii de cabotegravir necesare pentru inhibarea replicării virale cu 50% (CE₅₀) de 0,22 nM în celulele mononucleare din sângele periferic (PBMC), de 0,74 nM în liniile celulare 293T și de 0,57 nM în celulele MT-4. Cabotegravir a demonstrat activitate antivirală în culturile celulare împotriva unei serii de 24 de tulpini izolate clinic de HIV-1 (trei din fiecare dintre subtipurile A, B, C, D, E, F și G ale grupului M, și 3 din grupul O), valorile CE₅₀ variind între 0,02 nM și 1,06 nM pentru HIV-1. Valorile CE₅₀ de cabotegravir împotriva izolatelor clinice de HIV-2 au variat între 0,10 nM și 0,14 nM. Nu sunt disponibile date clinice la pacienții cu HIV-2.

Activitatea antivirală în asociere cu alte medicamente antivirale

Niciunul dintre medicamentele cu activitate anti-HIV inerentă nu a avut efecte antagoniste față de activitatea antiretrovirală a cabotegravir (au fost efectuate evaluări *in vitro* în combinație cu rilpivirina, lamivudina, tenofovirul și emtricitabina).

Rezistența in vitro

Izolată HIV-1 de tip sălbatic și activitatea împotriva tulpinilor virale rezistente: Nu au fost observate virusuri care să determine o creștere >10 ori a CE₅₀ de cabotegravir în cursul pasajului de 112 zile a tulpinii HIV-1-IIIB. A fost observată apariția următoarelor mutații ale integrazei (IN) după pasajul HIV-1 de tip sălbatic (cu polimorfism T124A) în prezența cabotegravir: Q146L (coeficient de modificare [*fold change*, FC] între 1,3 și 4,6), S153Y (FC între 2,8 și 8,4), și I162M (FC = 2,8). După cum s-a indicat mai sus, detecția mutației T124A reflectă selecția unei variante virale minore preexistente care nu prezintă sensibilitate diferențială la cabotegravir. Nu au fost selectate substituții de aminoacizi în regiunea integrazei la pasajul tulpinii HIV-1 de tip sălbatic NL-432 în prezența unei concentrații inhibitorii de 6,4 nM de cabotegravir până în ziua 56.

În rândul tulpinilor cu mutații multiple, cele mai mari modificări ale rezistenței au fost observate în cazul tulpinilor cu mutațiile Q148K sau Q148R. Mutațiile E138K/Q148H s-au corelat cu o scădere de 0,92 ori a sensibilității la cabotegravir, dar E138K/Q148R au determinat o scădere de 12 ori a sensibilității, iar E138K/Q148K o scădere 81 ori a sensibilității față de cabotegravir. G140C/Q148R și G140S/Q148R au conferit o scădere de 22 și, respectiv 12 ori a sensibilității la cabotegravir. În timp ce N155H nu a modificat gradul de sensibilitate la cabotegravir, N155H/Q148R s-au corelat cu o scădere de 61 ori a sensibilității la cabotegravir. Alte mutații multiple care s-au asociat cu un coeficient de modificare (FC) de 5 până la 10 ori sunt: T66K/L74M (FC=6,3), G140S/Q148K (FC=5,6), G140S/Q148H (FC=6,1) și E92Q/N155H (FC=5,3).

Rezistența in vivo

Numărul subiecților care au întrunit criteriile de eșec virusologic confirmat (EVC) a fost scăzut în studiile cumulate FLAIR și ATLAS. În analiza datelor cumulate din studii, au fost înregistrate 7 EVC sub regimul de tratament cu cabotegravir și rilpivirină (7/591, 1,2%) și 7 EVC sub regimul antiretroviral urmat de pacienți în mod curent (7/591, 1,2%). Cei trei subiecți din studiul FLAIR cu EVC la tratamentul cu cabotegravir și rilpivirină și date privind rezistența la medicație prezentau subtipul A1. În plus, 2 dintre cei 3 subiecți cu EVC au manifestat rezistență la inhibitorul de integrază dezvoltată pe parcursul tratamentului, asociată cu substituția Q148R, în timp ce unul dintre aceștia a avut mutație G140R asociată cu sensibilitate fenotipică redusă la cabotegravir. Toți cei 3 subiecți cu EVC prezentau o substituție asociată cu rezistența la rilpivirină: K101E, E138E/A/K/T sau E138K, dintre care două din trei au evidențiat sensibilitate fenotipică redusă la rilpivirină. Cei 3 pacienți cu EVC din studiul ATLAS prezentau subtipurile A, A1 și AG. La unul dintre cei trei subiecți cu EVC s-a detectat prezența substituției N155H asociate cu rezistența la inhibitorul de integrază (IIN) la momentul eșecului, cu sensibilitate fenotipică redusă la cabotegravir. Toți cei 3 subiecți cu EVC prezentau o substituție asociată cu rezistența la rilpivirină la momentul eșecului: E138A, E138E/K sau E138K, precum și sensibilitate fenotipică redusă la rilpivirină. În două dintre aceste trei cazuri de EVC, substituțiile asociate cu rezistența la rilpivirină observate la momentul eșecului au fost detectate și inițial la nivelul ADN HIV-1 din PMBC. Celui de-al șaptelea subiect cu EVC (studiul FLAIR) nu i s-a administrat nicio injecție.

Substituțiile asociate cu rezistența la cabotegravir injectabil cu durată lungă de acțiune observate în ambele studii ATLAS și FLAIR au fost G140R (n=1), Q148R (n=2) și N155H (n=1).

În studiul ATLAS-2M, 10 subiecți au întrunit criteriile de EVC până în săptămâna 48: 8 subiecți (1,5%) din brațul cu administrare a tratamentului la fiecare 8 săptămâni (Q8W) și 2 subiecți (0,4%) din brațul cu administrare la fiecare 4 săptămâni (Q4W). Opt subiecți au îndeplinit criteriile de EVC în săptămâna 24 sau înainte de aceasta.

La momentul inițial, 5 subiecți din brațul Q8W prezentau mutațiile asociate cu rezistența la rilpivirină Y181Y/C + H221H/Y, Y188Y/F/H/L, Y188L, E138A sau E138E/A și 1 subiect prezenta mutația rezistentă la cabotegravir G140G/R (pe lângă mutația Y188Y/F/H/L menționată anterior, asociată cu rezistența la rilpivirină). La momentul eșecului virusologic suspectat (EVS), 6 subiecți din brațul Q8W prezentau mutații asociate cu rezistența la rilpivirină, la 2 subiecți apărând în plus și mutația K101E și la 1 subiect mutația E138E/K între momentul inițial și cel al EVS. FC pentru rilpivirină s-a situat peste valoarea biologică limită în cazul a 7 subiecți și a variat între 2,4 și 15. Cinci din 6 subiecți cu substituție asociată rezistenței la rilpivirină au avut și substituții asociate cu rezistența la inhibitor al transferului catenar al integrazei (INSTI), N155H (n=2); Q148R; Q148Q/R+N155N/H (n=2). Substituția L74I, asociată cu rezistența la INSTI, a fost observată la 4 din 7 subiecți. Testul de genotipare și fenotipare a integrazei a eșuat în cazul unui subiect și datele privind sensibilitatea fenotipică la cabotegravir nu au fost disponibile pentru un alt subiect. FC la subiecții din brațul de tratament Q8W a variat între 0,6 și 9,1 pentru cabotegravir, între 0,8 și 2,2 pentru dolutegravir și între 0,8 și 1,7 pentru bictegravir.

În brațul de tratament Q4W, niciun subiect nu a prezentat substituții asociate cu rezistența la rilpivirină sau la INSTI la momentul inițial. Un subiect a prezentat o substituție corelată cu rezistența la INNRT, G190Q, în combinație cu polimorfismul V189I asociat rezistenței la INNRT. La momentul EVS, un subiect a prezentat mutații asociate cu rezistența la rilpivirină apărută pe parcursul tratamentului, și anume K101E + M230L, iar la un altul s-au selectat substituțiile G190Q + V189I asociate cu rezistența la INNRT și a apărut în plus mutația V179V/I. Ambii subiecți au demonstrat sensibilitate fenotipică redusă la rilpivirină. Ambii subiecți aveau și mutații ale rezistenței la INSTI, fie Q148R + E138E/K, fie N155N/H, la momentul EVS și 1 subiect a prezentat sensibilitate redusă la cabotegravir. La niciunul dintre subiecți nu s-a detectat substituția L74I asociată cu rezistența la INSTI FC la subiecții din brațul de tratament Q4W a variat între 1,8 și 4,6 pentru cabotegravir, între 1,0 și 1,4 pentru dolutegravir și între 1,1 și 1,5 pentru bicitegravir.

Eficacitate și siguranță clinică

Adulți

Eficacitatea cabotegravir în asociere cu rilpivirină a fost evaluată în două studii de fază III, randomizate, multicentrice, controlate cu comparator activ, cu brațe paralele, deschise, pentru evaluarea non-inferiorității, FLAIR (studiul 201584) și ATLAS (studiul 201585). Analiza primară a fost realizată după efectuarea vizitei din săptămâna 48 de către toți subiecții sau după întreruperea prematură a participării la studiu.

Pacienții cu supresie virusologică (tratați anterior cu un regim pe bază de dolutegravir timp de 20 săptămâni)

În studiul FLAIR, 629 de pacienți infectați cu HIV-1, netratați anterior cu terapie antiretrovirală (TAR) au urmat un regim de tratament care conținea un INSTI, dolutegravir, timp de 20 săptămâni (fie dolutegravir/abacavir/lamivudină, fie dolutegravir în asociere cu alți 2 inhibitori nucleozidici ai reverstranscriptazei, dacă au fost pozitivi la testul pentru HLA-B*5701). Subiecții la care s-a obținut supresia virusologică (ARN HIV-1 <50 copii pe ml, n=566) au fost apoi randomizați (1:1) fie pentru a li se administra regimul de tratament cu cabotegravir și rilpivirină, fie pentru a continua terapia antiretrovirală curentă (TARC). La subiecții randomizați pentru a primi regimul de tratament cu cabotegravir și rilpivirină, tratamentul a fost inițiat prin administrarea preliminară a câte unui comprimat de cabotegravir de 30 mg și a unui comprimat de rilpivirină de 25 mg zilnic, timp de minimum 4 săptămâni, urmată de tratamentul cu cabotegravir injectabil (luna 1: injecție în doză de 600 mg, începând cu luna a 2-a: Injecții în doză de 400 mg) în asociere cu rilpivirină injectabilă (luna 1: injecție în doză de 900 mg, începând cu luna a 2-a: injecții în doză de 600 mg), administrat lunar timp de încă 44 săptămâni. Acest studiu s-a prelungit pe o perioadă de 96 săptămâni.

Pacienții cu supresie virusologică (stabili sub terapia ARV anterioară timp de minimum 6 luni)

În studiul ATLAS, 616 subiecți cu infecție cu HIV-1, tratați anterior cu TAR, cu supresie virusologică (timp de minimum 6 luni) (ARN HIV-1 <50 copii pe ml) au fost randomizați (1:1) și fie au urmat regimul de tratament cu cabotegravir și rilpivirină, fie au continuat regimul TARC. La subiecții randomizați pentru a primi regimul de tratament cu cabotegravir și rilpivirină, tratamentul a fost inițiat prin administrarea preliminară a câte unui comprimat de cabotegravir de 30 mg și a unui comprimat de rilpivirină de 25 mg zilnic, timp de minimum 4 săptămâni, urmată de tratamentul cu cabotegravir injectabil (luna 1: injecție în doză de 600 mg, începând cu luna a 2-a: Injecții în doză de 400 mg) în asociere cu rilpivirină injectabilă (luna 1: injecție în doză de 900 mg, începând cu luna a 2-a: injecții în doză de 600 mg), administrat lunar timp de încă 44 săptămâni. În studiul ATLAS, 50%, 17% și 33% dintre subiecți primeau un INNRT, IP sau, respectiv, IIN ca a treia clasă de medicamente a regimului lor de tratament inițial, înainte de randomizare, această caracteristică fiind similară între brațele de tratament.

Date cumulate

În analiza cumulată a datelor din studii, caracteristicile inițiale ale pacienților în brațul de tratament cu cabotegravir și rilpivirină au fost următoarele: vârsta medie a subiecților a fost de 38 de ani, 27% subiecți au fost de sex feminin, 27% de altă rasă decât caucaziană, 1% au avut vârsta ≥ 65 de ani și 7% au avut un număr de celule CD4+ sub 350 celule pe mm^3 ; aceste caracteristici au fost similare între brațele de tratament.

Criteriul principal de evaluare în ambele studii a fost proporția pacienților cu valori ale ARN HIV-1 plasmatice ≥ 50 copii/ml la săptămâna 48 (algoritm snapshot pentru populația ITT-E).

În analiza cumulată a datelor din cele două studii pivot, asocierea cabotegravir cu rilpivirină a fost non-inferioară TARC la proporția de subiecți cu valori ale ARN HIV-1 plasmatice ≥ 50 c/ml (1,9% și, respectiv, 1,7%) la săptămâna 48. Diferența ajustată dintre tratamente pentru cabotegravir plus rilpivirină comparativ cu TARC (0,2; ÎI 95%: -1,4, 1,7) în cadrul analizei cumulate a îndeplinit criteriul de non-inferioritate (limită superioară a ÎI 95% sub 4%).

Rezultatele pentru criteriul principal de evaluare și alte rezultate înregistrate la săptămâna 48, inclusiv în funcție de principalii factori inițiali, pentru studiile FLAIR și ATLAS sunt prezentate în tabelele 8 și 9.

Tabelul 8 Rezultatele virusologice ale tratamentului randomizat în studiile FLAIR și ATLAS, la săptămâna 48 (analiză Snapshot)

	FLAIR		ATLAS		Date cumulate	
	Cabotegravir + RPV N=283	TARC N=283	Cabotegravir+ RPV N=308	TARC N=308	Cabotegravir +RPV N=591	TARC N=591
ARN HIV-1 ≥ 50 copii/ml[†] (%)	6 (2,1)	7 (2,5)	5 (1,6)	3 (1,0)	11 (1,9)	10 (1,7)
Diferența între tratamente % (ÎI 95%)*	-0,4 (-2,8, 2,1)		0,7 (-1,2, 2,5)		0,2 (-1,4, 1,7)	
ARN HIV-1 <50 copii/ml (%)	265 (93,6)	264 (93,3)	285 (92,5)	294 (95,5)	550 (93,1)	558 (94,4)
Diferența între tratamente % (ÎI 95%)*	0,4 (-3,7, 4,5)		-3,0 (-6,7, 0,7)		-1,4 (-4,1, 1,4)	
Fără date virusologice la fereastra din săptămâna 48 (%)	12 (4,2)	12 (4,2)	18 (5,8)	11 (3,6)	30 (5,1)	23 (3,9)
Motive						
Întreruperea participării/medicației din studiu din cauza evenimentelor adverse sau decesului (%)	8 (2,8)	2 (0,7)	11 (3,6)	5 (1,6)	19 (3,2)	7 (1,2)
Întreruperea participării/medicației din studiu din alte motive (%)	4 (1,4)	10 (3,5)	7 (2,3)	6 (1,9)	11 (1,9)	16 (2,7)
Pacienți cu date lipsă în timpul ferestrei,	0	0	0	0	0	0

dar rămași în studiu (%)						
--------------------------	--	--	--	--	--	--

* Ajustată pentru factorii de stratificare inițiali.

† Include subiecți care au întrerupt tratamentul din cauza lipsei eficacității, care au întrerupt tratamentul fără să fi obținut supresia virusologică.

N = numărul de subiecți din fiecare grup de tratament, ÎI = interval de încredere, TARC = tratamentul antiviral curent.

Tabelul 9 Proporția subiecților cu ARN HIV-1 plasmatic ≥ 50 copii/ml la săptămâna 48, în funcție de principalii factori de stratificare inițiali (rezultate Snapshot).

Factori inițiali		Date cumulate din studiile FLAIR și ATLAS	
		Cabotegravir+RPV N=591 n/N (%)	TARC N=591 n/N (%)
CD4+ la momentul inițial (celule/mm³)	<350	0/42	2/54 (3,7)
	≥ 350 până la <500	5/120 (4,2)	0/117
	≥ 500	6/429 (1,4)	8/420 (1,9)
Sex	Masculin	6/429 (1,4)	9/423 (2,1)
	Feminin	5/162 (3,1)	1/168 (0,6)
Rasa	Caucasiană	9/430 (2,1)	7/408 (1,7)
	Africană/afro-americană	2/109 (1,8)	3/133 (2,3)
	Asiatică/altele	0/52	0/48
IMC	<30 kg/m ²	6/491 (1,2)	8/488 (1,6)
	≥ 30 kg/m ²	5/100 (5,0)	2/103 (1,9)
Vârstă (ani)	<50	9/492 (1,8)	8/466 (1,7)
	≥ 50	2/99 (2,0)	2/125 (1,6)
Terapia antivirală inițială la momentul randomizării	IP	1/51 (2,0)	0/54
	IIN	6/385 (1,6)	9/382 (2,4)
	INNRT	4/155 (2,6)	1/155 (0,6)

IMC= indicele masei corporale

IP= inhibitor al proteazei

IIN= inhibitor al integrazei

INNRT= inhibitor non-nucleozidic al revers transcriptazei

În studiile FLAIR și ATLAS, diferențele între tratamente raportat la caracteristicile inițiale (număr de CD4+, sex, rasă, IMC, vârstă, clasa celui de-al treilea medicament din regimul de tratament inițial) au fost comparabile.

Săptămâna 96 din studiul FLAIR

În cadrul studiului FLAIR, rezultatele înregistrate la 96 săptămâni au fost consecvente cu cele observate în săptămâna 48. Proporția subiecților cu valori plasmatice ale ARN HIV-1 ≥ 50 c/ml din brațul de tratament cu cabotegravir și rilpivirină (n=283) și din cel cu TARC (n=283) a fost de 3,2% și, respectiv, de 3,2% (diferența ajustată între tratamente pentru cabotegravir plus rilpivirină comparativ la TARC [0,0; ÎI 95%: -2,9, 2,9]). Proporția subiecților cu valori plasmatice ale ARN HIV-1 <50 c/ml din brațul de tratament cu cabotegravir și rilpivirină și din cel cu TARC a fost de 87% și, respectiv, de 89% (diferența ajustată între tratamente pentru cabotegravir plus rilpivirină față de TARC [-2,8; ÎI 95%: -8,2, 2,5]).

Săptămâna 124 din studiul FLAIR – tratament Direct Injectabil comparativ cu Tratament Preliminar Oral

În cadrul studiului FLAIR s-a efectuat o evaluare a siguranței și eficacității la săptămâna 124 în cazul pacienților care au optat pentru trecerea (în săptămâna 100) de la tratamentul cu abacavir/dolutegravir/lamivudină la cel cu cabotegravir și rilpivirină în faza de extensie. Subiecților li s-a oferit opțiunea de a realiza această trecere cu sau fără o fază de tratament preliminar pe cale orală, prin crearea unui grup cu tratament preliminar oral (TPO) (n=121) și a unui grup cu tratament direct injectabil (TDI) (n=111).

În săptămâna 124, proporția subiecților cu ARN HIV-1 ≥ 50 copii/ml a fost de 0,8% și de 0,9% pentru pacienții din grupul cu tratament preliminar oral și, respectiv, cel cu tratament direct injectabil. Ratele de supresie virusologică (ARN HIV-1 < 50 c/ml) în grupul cu TPO (93,4%) și grupul cu TDI (99,1%) au fost similare.

Schema de administrare o dată la 2 luni

Pacienții cu supresie virusologică (stabili sub terapia ARV anterioară timp de minimum 6 luni)

Eficacitatea și siguranța cabotegravir sub formă de injecții administrate la fiecare 2 luni a fost evaluată în cadrul unui studiu de fază IIIb randomizat, multicentric, cu brațe paralele, deschis, de evaluare a non-inferiorității, ATLAS-2M (207966). Analiza primară a fost realizată după efectuarea vizitei din săptămâna 48 de către toți subiecții sau după întreruperea prematură a participării la studiu.

În studiul ATLAS-2M, 1045 de subiecți cu infecție cu HIV-1, tratați anterior cu TAR, cu supresie virusologică, au fost randomizați (1:1) și li s-a administrat regimul de tratament injectabil cu cabotegravir și rilpivirină fie la interval de 2 luni, fie lunar. Subiecții care administrau un alt tratament decât cu cabotegravir/rilpivirină la momentul inițial au urmat un regim de tratament preliminar pe cale orală, constând într-un comprimat de 30 mg cabotegravir și un comprimat de 25 mg rilpivirină, administrate zilnic pe o perioadă de cel puțin 4 săptămâni. Subiecții randomizați pentru a li se administra lunar injecții cu cabotegravir (luna 1: injecție în doză de 600 mg, începând cu luna a 2-a: injecții în doză de 400 mg) și cu rilpivirină (luna 1: injecție în doză de 900 mg, începând cu luna a 2-a: injecții în doză de 600 mg) au continuat tratamentul timp de încă 44 săptămâni. Subiecții randomizați pentru a li se administra la interval de 2 luni injecții cu cabotegravir (injecții în doză de 600 mg în lunile 1, 2, 4 și apoi la fiecare 2 luni) și cu rilpivirină (injecții în doză de 900 mg în lunile 1, 2, 4 și ulterior la interval de 2 luni) au continuat tratamentul timp de încă 44 săptămâni. Înainte de randomizare, 63%, 13% și 24% dintre subiecți au fost tratați cu cabotegravir plus rilpivirină timp de 0 săptămâni, timp de 1 până la 24 săptămâni și, respectiv, timp de peste 24 săptămâni.

La momentul inițial, vârsta medie a subiecților a fost de 42 de ani, 27% subiecți au fost de sex feminin, 27% de altă rasă decât caucaziană, 4% au avut vârsta ≥ 65 ani și 6% au avut un număr de CD4+ sub 350 celule pe mm^3 ; aceste caracteristici au fost similare între brațele de tratament. Criteriul principal de evaluare în studiul ATLAS-2M a fost proporția subiecților cu valori ale ARN HIV-1 plasmatice ≥ 50 copii/ml la săptămâna 48 (algoritm snapshot pentru populația ITT-E).

În studiul ATLAS-2M, tratamentul cu cabotegravir și rilpivirină administrat la interval de 2 luni s-a dovedit non-inferior tratamentului cu cabotegravir și rilpivirină administrat lunar la proporția de subiecți cu valori ale ARN HIV-1 plasmatice ≥ 50 c/ml (1,7% și, respectiv, 1,0%) la săptămâna 48. Diferența ajustată dintre tratamentul cu cabotegravir și rilpivirină administrat la fiecare 2 luni și același tratament administrat lunar (0,8; ÎI 95%: -0,6, 2,2) a îndeplinit criteriul de non-inferioritate (limită superioară a ÎI 95% sub 4%).

Tabelul 10 Rezultatele virusologice ale tratamentului randomizat în studiul ATLAS-2M, la săptămâna 48 (analiză Snapshot)

	Schema de administrare la 2 luni (Q8W)	Schema de administrare lunară (Q4W)
	N=522 (%)	N=523 (%)
ARN HIV-1 ≥ 50 copii/ml [†] (%)	9 (1,7)	5 (1,0)
Diferența între tratamente % (Î 95%)*	0,8 (-0,6, 2,2)	
ARN HIV-1 <50 copii/ml (%)	492 (94,3)	489 (93,5)
Diferența între tratamente % (Î 95%)*	0,8 (-2,1, 3,7)	
Fără date virusologice la fereastra din săptămâna 48	21 (4,0)	29 (5,5)
Motive:		
Întreruperea participării la studiu din cauza EA sau decesului (%)	9 (1,7)	13 (2,5)
Întreruperea participării la studiu din alte motive (%)	12 (2,3)	16 (3,1)
Rămași în studiu, dar cu date lipsă în timpul ferestrei (%)	0	0

* Ajustată pentru factorii de stratificare inițiali.

[†] Include subiecți care au întrerupt tratamentul din cauza lipsei eficacității, care au întrerupt tratamentul fără să fi obținut supresia virusologică.

N = numărul de subiecți din fiecare grup de tratament, Î = interval de încredere, TARC = tratamentul antiviral curent.

Tabelul 11 Proportia subiecților cu ARN HIV-1 plasmatic ≥ 50 copii/ml la săptămâna 48, în funcție de principalii factori de stratificare inițiali (rezultate Snapshot).

Factori inițiali		Număr de subiecți cu ARN HIV-1 ≥ 50 c/ml/totalul subiecților evaluați (%)	
		Schema de administrare la 2 luni (Q8W)	Schema de administrare lunară (Q4W)
Număr inițial de celule CD4+ (celule/mm ³)	<350	1/ 35 (2,9)	1/ 27 (3,7)
	350 până la <500	1/ 96 (1,0)	0/ 89
	≥ 500	7/391 (1,8)	4/407 (1,0)
Sex	Masculin	4/385 (1,0)	5/380 (1,3)
	Feminin	5/137 (3,5)	0/143
Rasa	Caucasiană	5/370 (1,4)	5/393 (1,3)
	Non-caucasiană	4/152 (2,6)	0/130
	Africană/ afro-americană	4/101 (4,0)	0/ 90
	Non-negroidă/afro-americană	5/421 (1,2)	5/421 (1,2)

Factori inițiali		Număr de subiecți cu ARN HIV-1 ≥ 50 c/ml/totalul subiecților evaluați (%)	
		Schema de administrare la 2 luni (Q8W)	Schema de administrare lunară (Q4W)
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)
Vârstă (ani)	<35	4/137 (2,9)	1/145 (0,7)
	35 până la <50	3/242 (1,2)	2/239 (0,8)
	≥ 50	2/143 (1,4)	2/139 (1,4)
Expunere anterioară la CAB/RPV	Nicio expunere	5/327 (1,5)	5/327 (1,5)
	1-24 săptămâni	3/69 (4,3)	0/68
	>24 săptămâni	1/126 (0,8)	0/128

IMC=indicele masei corporale

În studiul ATLAS-2M, diferențele dintre tratament pentru criteriul principal de evaluare în funcție de caracteristicile inițiale (număr de limfocite CD4+, sex, rasă, IMC, vârstă și expunere anterioară la cabotegravir/rilpivirină) nu au fost semnificative clinic.

Rezultatele privind eficacitatea în săptămâna 96 sunt în concordanță cu rezultatele criteriului principal din săptămâna 48. Tratamentul cu cabotegravir plus injecțiile cu rilpivirină administrat la interval de 2 luni este non-inferior tratamentului cu cabotegravir și rilpivirina administrat lunar. La săptămâna 96, procentele de subiecți cu valori ale ARN HIV-1 plasmatic ≥ 50 c/ml cărora li s-a administrat cabotegravir plus rilpivirină la interval de 2 luni (n=522) și cabotegravir plus rilpivirină administrat lunar (n=523) au fost de 2,1% și, respectiv, 1,1% (diferența ajustată dintre tratamentul cu Vocabria plus rilpivirină administrat la interval de 2 luni și tratamentul administrat lunar [1,0; ÎI 95%: -0,6, 2,5]). La săptămâna 96, procentele de subiecți cu valori ale ARN HIV-1 plasmatic < 50 c/ml cărora li s-a administrat cabotegravir plus rilpivirină la interval de 2 luni și cabotegravir plus rilpivirină administrat lunar au fost de 91%, respectiv, 90,2% (diferența ajustată dintre tratamentul cu cabotegravir plus rilpivirină administrat la interval de 2 luni și tratamentul administrat lunar [0,8; ÎI 95%: -2,8, 4,3]).

Rezultatele privind eficacitatea în săptămâna 152 sunt în concordanță cu rezultatele criteriului principal din săptămâna 48 și săptămâna 96. Tratamentul cu cabotegravir plus injecțiile cu rilpivirină administrat la interval de 2 luni este non-inferior tratamentului cu cabotegravir și rilpivirina administrat lunar. Într-o analiză ITT la săptămâna 152, procentele de subiecți cu valori ale ARN HIV-1 plasmatic ≥ 50 c/ml cărora li s-a administrat cabotegravir plus rilpivirină la interval de 2 luni (n=522) și cabotegravir plus rilpivirină administrat lunar (n=523) au fost de 2,7% și, respectiv, 1,0% (diferența ajustată dintre tratamentul cu cabotegravir plus rilpivirină administrat la interval de 2 luni și tratamentul administrat lunar [1,7; ÎI 95%: 0,1, 3,3]). Într-o analiză ITT la săptămâna 152, procentele de subiecți cu valori ale ARN HIV-1 plasmatic <50 c/ml cărora li s-a administrat cabotegravir plus rilpivirină la interval de 2 luni și cabotegravir plus rilpivirină administrat lunar au fost de 87% și, respectiv, 86% (diferența ajustată dintre tratamentul cu cabotegravir plus rilpivirină administrat la interval de 2 luni și tratamentul administrat lunar [1,5; ÎI 95%: -2,6, 5,6]).

Analiza post-hoc

Analize multivariabile ale datelor cumulate din studiile de fază 3 (ATLAS până la 96 săptămâni, FLAIR până la 124 săptămâni și ATLAS-2M până la 152 săptămâni), au examinat influența diverșilor factori cu privire la riscul de EVC. Analiza factorilor inițiali (AFI) a examinat caracteristicile virale inițiale și caracteristicile pacienților și regimul de administrare; și analiza multivariabilă (AMV) a inclus factorii inițiali și a încorporat concentrațiile plasmatice de medicament predictive după momentul inițial, asupra EVC utilizându-se o metodă de modelare prin regresie cu o procedură de selecție variabilă. Astfel, la un total de 4291 persoane-ani, rata neajustată a incidenței EVC a fost de 0,54 la 100 persoane-ani; au fost raportate 23 de EVC (1,4% din 1651 persoane din aceste studii).

AFI a demonstrat că mutațiile rezistente la rilpivirină (raportul ratei de incidență RRI=21,65, $p<0,0001$), subtipul HIV-1 A6/A1 (RRI=12,87, $p<0,0001$) și indicele de masă corporală (RRI=1,09 la 1 unitate de creștere, $p=0,04$; RRI=3,97 pentru ≥ 30 kg/m², $p=0,01$) au fost asociate cu EVC. Alte variabile precum administrarea la 8 săptămâni (Q8W) sau la 4 săptămâni (Q4W), sexul feminin sau mutațiile rezistente la CAB/INSTI, nu au fost corelate semnificativ cu EVC. Prezența simultană a cel puțin 2 dintre următorii factori inițiali principali a fost corelată cu creșterea riscului de EVC: mutațiile rezistente la rilpivirină (MAR-RPV), subtipul HIV-1 A6/A1 sau IMC ≥ 30 kg/m² (vezi Tabelul 12).

Tabelul 12 Rezultatele virusologice în funcție de prezența principalilor factori inițiali reprezentați de mutațiile rezistente la rilpivirină, subtipul A6/A1¹ și IMC ≥ 30 kg/m²

Factori inițiali (număr)	Succese virusologice (%) ²	Eșec virusologic confirmat (%) ³
0	844/970 (87,0)	4/970 (0,4)
1	343/404 (84,9)	8/404 (2,0) ⁴
≥ 2	44/57 (77,2)	11/57 (19,3) ⁵
TOTAL (Interval de încredere 95%)	1231/1431 (86,0) (84,1%, 87,8%)	23/1431 (1,6) ⁶ (1,0%, 2,4%)

¹ Clasificare a subtipului A1 sau A6 al HIV-1 bazată pe panelul elaborat de Los Alamos National Library din baza de date cu secvențe HIV (iunie 2020)

² Pe baza algoritmului Snapshot creat de FDA, cu valori ale ARN viral <50 copii/ml, la săptămâna 48 pentru ATLAS, la săptămâna 124 pentru FLAIR, la săptămâna 152 pentru ATLAS-2M.

³ Definit prin două determinări consecutive indicând ARN HIV ≥ 200 copii/ml.

⁴ Valoarea predictivă pozitivă (VPP) $<2\%$; Valoarea predictivă negativă (VPN) 98,5%; sensibilitate de 34,8%; specificitate de 71,9%

⁵ VPP de 19,3%; VPN de 99,1%; sensibilitate de 47,8%; specificitate de 96,7%

⁶ Set de date de analiză cu toate covariabilele care nu lipsesc pentru factorii inițiali (dintr-un total de 1651 persoane)

La pacienții cu cel puțin doi dintre acești factori de risc, proporția subiecților care au avut un EVC a fost mai mare decât cea observată la pacienții fără niciun factor de risc sau cu un singur factor de risc, cu EVC identificată la 6/24 pacienți [25,0%, ÎI 95% (9,8%, 46,7%)] tratați cu schema terapeutică cu administrare la interval de 2 luni și 5/33 pacienți [15,2%, ÎI 95% (5,1%, 31,9%)] tratați cu schema terapeutică cu administrare lunară.

Terapia de înlocuire cu administrare pe cale orală cu alte TAR

Într-o retrospectivă a datelor clinice de siguranță cumulate din 3 studii clinice (FLAIR, ATLAS-2M și LATTE-2/studiul 200056), au fost incluși 29 subiecți cărora li s-a administrat pe cale orală pentru o durată medie de 59 zile (a 25-a și a 75-a percentilă 53-135) terapie de înlocuire cu TAR, altul decât cabotegravir plus rilpivirină (terapie alternativă de înlocuire cu administrare pe cale orală) în timpul tratamentului cu cabotegravir plus rilpivirină cu acțiune prelungită (AP) sub formă de injecții intramusculare (IM). Vârsta medie a subiecților a fost de 32 ani, 14% au fost de sex feminin, 31% au

fost de altă rasă decât caucaziană, 97% au utilizat un tratament pe bază de inhibitor de integrază (INI) ca tratament alternativ de înlocuire cu administrare orală, 41% au utilizat un INNRT ca parte a regimului lor alternativ de înlocuire cu administrare pe cale orală (inclusiv rilpivirina în 11/12 cazuri), iar 62% au utilizat un INRT. Trei subiecți s-au retras în timpul terapiei de înlocuire cu administrare pe cale orală sau la scurt timp după terapia de înlocuire cu administrare pe cale orală, din motive care nu erau de siguranță. Majoritatea subiecților ($\geq 96\%$) au menținut supresia virusologică (ARN HIV-1 plasmatic < 50 c/ml). În timpul terapiei alternative de înlocuire cu administrare pe cale orală și în timpul perioadei de după terapia alternativă de înlocuire cu administrare pe cale orală (până la 2 injecții cu cabotegravir plus rilpivirină după terapia de înlocuire cu administrare pe cale orală), nu au fost observate cazuri de EVC (ARN HIV-1 plasmatic ≥ 200 c/ml).

Copii și adolescenți

Siguranța, tolerabilitatea și farmacocinetica (FC) cabotegravirului injectabil cu acțiune prelungită în asociere cu rilpivirina cu acțiune prelungită la adolescenți a fost evaluată într-un studiu de fază I/II multicentric, deschis, necomparativ, MOCHA (IMPAACT 2017).

În Cohorta 2 a acestui studiu, 144 de adolescenți cu supresie virusologică și-au întrerupt regimul TARC anterior studiului și au primit cabotegravir 30 mg comprimate și rilpivirină 25 mg comprimate o dată pe zi timp de cel puțin 4 săptămâni, urmate de injecții intramusculare de cabotegravir la fiecare 2 luni (lunile 1 și 2: 600 mg, apoi 600 mg la fiecare 2 luni) și de injecții intramusculare de rilpivirină (lunile 1 și 2: 900 mg, apoi 900 mg la fiecare 2 luni).

La momentul inițial, vârsta medie a participanților a fost de 15 ani, greutatea medie a fost de 48,5 kg (interval 35,2-100,9), IMC mediu a fost de 19,5 kg/m² (interval: 16,0, 34,3), 51,4 % au fost femei, 98,6 % nu au fost albi, iar 4 participanți au avut un număr de celule CD4+ mai mic de 350 celule pe mm³.

Activitatea antivirală a fost evaluată ca obiectiv secundar, 139 din cei 144 de participanți (96,5 %) (algoritmul instantaneu) rămânând cu supresie virusologică (valoare plasmatică a ARN HIV-1 < 50 c/mL) în Săptămâna 24.

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu cabotegravir comprimate filmate și suspensie injectabilă cu eliberare prelungită la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul infecției cu HIV-1. Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Adulți

Farmacocinetica cabotegravir la voluntari sănătoși și la subiecți infectați cu HIV-1 este similară. Gradul de variabilitate FC a cabotegravir este moderat până la înalt. La subiecții infectați cu HIV care au participat la studiile de fază III, coeficientul procentual de variabilitate biologică (CVb%) interindividuală pentru C_{tau} a fost de 39 până la 48%. Niveluri de variabilitate interindividuală mai mari, de 41% până la 89%, au fost observate după administrarea dozei unice de cabotegravir sub formă de injecție cu durată lungă de acțiune.

Tabelul 13 Parametrii farmacocinetici după administrarea de cabotegravir pe cale orală o dată pe zi, după injecțiile intramusculare de inițiere și cele de continuare a tratamentului prin administrare lunară și o dată la 2 luni la participanți adulți

		Media geometrică (a 5-a, a 95-a percentilă) ^a
--	--	--

Faza administrării	Schema de administrare	ASC _(0-tau) ^b (μg•ora/ml)	C _{max} (μg/ml)	C _{tau} (μg/ml)
Tratament preliminar pe cale orală ^c	30 mg o dată pe zi	145 (93,5, 224)	8,0 (5,3, 11,9)	4,6 (2,8, 7,5)
Injectie inițială ^d	Doză inițială de 600 mg i.m.	1591 (714, 3245)	8,0 (5,3, 11,9)	1,5 (0,65, 2,9)
Injectie lunară ^e	400 mg lunar pe cale i.m.	2415 (1494, 3645)	4,2 (2,5, 6,5)	2,8 (1,7, 4,6)
Injectie administrată o dată la 2 luni ^e	600 mg la 2 luni pe cale i.m.	3764 (2431, 5857)	4,0 (2,3, 6,8)	1,6 (0,8, 3,0)

^a Valorile parametrilor farmacocinetici (FC) s-au bazat pe estimările individuale post-hoc din modelele FC populaționale aplicate pacienților studiilor FLAIR și ATLAS, în cazul regimului cu administrare lunară și ale pacienților din studiul ATLAS-2M, în cazul regimului cu administrare la interval de 2 luni.

^b tau este intervalul de administrare: 24 ore pentru administrarea pe cale orală; 1 lună pentru administrarea lunară și 2 luni pentru administrarea la interval de 2 luni i.m. a suspensiei injectabile cu eliberare prelungită.

^c Valorile parametrilor farmacocinetici pentru tratamentul preliminar oral reprezintă valori la starea de echilibru.

^d Valoarea C_{max} la administrarea injectiei inițiale reflectă în principal valorile generate de administrarea tratamentului oral, deoarece injectia inițială s-a administrat în aceeași zi cu ultima doză orală; cu toate acestea, valorile ASC_(0-tau) și C_{tau} sunt relevante pentru injectia inițială. În contextul administrării fără TPO (TDI n=110), media geometrică observată (a 5-a, a 95-a percentilă) a valorii C_{max} pentru CAB (la 1 săptămână după injectia inițială) a fost de 1,89 μg/ml (0,438, 5,69) și cea a valorii C_{tau} pentru CAB a fost de 1,43 μg/ml (0,403, 3,90).

^e Valorile parametrilor farmacocinetici după injectarea lunară și la fiecare 2 luni a medicamentului reprezintă date colectate la săptămâna 48.

Absorbție

Cabotegravir injectabil are o cinetică limitată de absorbție (flip-flop), fenomen cauzat de absorbția lentă a medicamentului din mușchiul gluteal în circulația sistemică și având ca rezultat concentrații plasmatice susținute. După o singură doză administrată intramuscular, concentrațiile plasmatice de cabotegravir pot fi detectate din prima zi și cresc treptat până la atingerea concentrației plasmatice maxime într-un interval T_{max} mediu de 7 zile. Cabotegravir a fost detectat în plasmă timp de până la 52 săptămâni sau mai mult după administrarea unei singure injectii. Valorile farmacocinetice la starea de echilibru sunt atinse la 44 săptămâni.

Expunerea plasmatică la cabotegravir crește proporțional cu doza sau până la niveluri ușor mai mici decât cele proporționale cu doza după administrarea unică sau repetată a injectiilor i.m. în doze de la 100 la 800 de mg.

Distribuție

Cabotegravir se leagă în proporție mare (>99%) de proteinele plasmatice umane conform datelor din studiile *in vitro*. După administrarea comprimatelor, volumul mediu aparent de distribuție (V_z/F) în plasmă al medicamentului administrat pe cale orală a fost de 12,3 l. La om, valoarea estimată a V_c/F pentru cabotegravir în plasmă a fost de 5,27 l și valoarea V_p/F a fost de 2,43 l. Aceste estimări ale volumelor de distribuție, corelate cu un grad înalt de biodisponibilitate prezumat, sugerează o anumită distribuție a cabotegravir în spațiul extracelular.

Cabotegravir este prezent în tractul genital feminin și masculin. Valorile medii ale raportului concentrațiilor în țesutul cervical și vaginal/plasmă au variat între 0,16 și 0,28 iar valorile medii ale raportului concentrațiilor în țesutul rectal/plasmă au fost ≤0,08 după o singură injectie intramusculară (i.m.) în doză de 400 mg, la 4, 8 și 12 săptămâni după administrare.

Cabotegravir este prezent în lichidul cefalorahidian (LCR). La subiecții cu infecție cu HIV tratați cu cabotegravir injectabil în asociere cu rilpivirină injectabilă, raportul concentrațiilor de cabotegravir în LCR/plasmă [valoare mediană (interval)] (n=16) a fost de 0,003 (interval: 0,002 până la 0,004) la o săptămână după atingerea concentrațiilor plasmatice la starea de echilibru de cabotegravir injectabil (Q4W sau Q8W) cu durată lungă de acțiune. În concordanță cu valorile concentrațiilor terapeutice de cabotegravir detectate în LCR, valorile ARN HIV-1 din LCR au fost <50 c/ml la 100% dintre subiecți și <2 c/ml la 15 din 16 (94%) subiecți. La același moment al evaluării, nivelurile ARN HIV-1 în plasmă au fost <50 c/ml la 100% dintre subiecți și <2 c/ml la 12 din 18 (66,7%) subiecți.

In vitro, cabotegravir nu a constituit un substrat pentru polipeptida transportoare de anioni organici (OATP) 1B1, OATP2B1, OATP1B3 sau pentru transportorul cationic organic 1 (OCT1).

Metabolizare

Cabotegravir este în principal metabolizat pe calea UGT1A1 cu o componentă UGT1A9 minoră. Cabotegravir este compusul predominant care circulă în plasmă, reprezentând > 90% din doza totală marcată cu radiocarbon din plasmă. După administrarea pe cale orală la om, cabotegravir este preponderent eliminat prin metabolizare; eliminarea pe cale renală a cabotegravir nemodificat este scăzută (<1% din doza administrată). Patruzeci și șapte la sută din doza totală de cabotegravir administrată oral este excretată în materiile fecale în formă nemodificată. Nu se cunoaște dacă acest lucru este determinat integral sau parțial de substanța activă neabsorbită sau de excreția biliară a conjugatului glucuronidat, care poate fi degradat suplimentar până la formarea compusului părinte în lumenul intestinal. Prezența cabotegravir a fost detectată în probele de bilă din duoden. Metabolitul glucuronoconjugat a fost de asemenea prezent în unele, deși nu în toate probele de bilă din duoden. Douăzeci și șapte la sută din doza totală administrată oral este excretată în urină, în principal sub formă de metabolit glucuronoconjugat (75% din radioactivitate în urină, 20% din doza totală).

Cabotegravir nu este un inhibitor relevant clinic al următoarelor enzime și transportori: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15 și UGT2B17, gp-P, BCRP, pompa de export a sărurilor biliare (BSEP), OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, transportorii polimedament și de extruziune a toxinelor (MATE) 1, MATE 2-K, proteina asociată cu rezistența la medicamente (MRP) 2 sau MRP4.

Eliminare

Valoarea medie aparentă a timpului de înjumătățire plasmatică terminal este limitată de absorbție în cazul cabotegravir, fiind estimată la 5,6 până la 11,5 săptămâni după administrarea unei singure doze injectabile i.m. Timpul de înjumătățire aparent, semnificativ mai lung în comparație cu forma administrată pe cale orală reflectă eliminarea de la nivelul locului injectării în circulația sistemică. Valoarea CL/F aparent a fost de 0,151 l/oră.

Liniaritate/Non-liniaritate

Expunerea plasmatică la CAB crește proporțional cu doza sau până la niveluri ușor mai mici decât cele proporționale cu doza după administrarea unică sau repetată a injecțiilor i.m. în doze de la 100 la 800 de mg.

Polimorfisme

Într-o metaanaliză a studiilor cu subiecți sănătoși și infectați cu HIV, subiecții care prezentau infecție cu HIV și genotipuri UGT1A1 conferind o metabolizare lentă a cabotegravir au prezentat creșteri medii de 1,2 ori ale valorilor ASC, C_{max} și C_{tau} la starea de echilibru pentru cabotegravir după

administrarea injecției cu durată lungă de acțiune, comparativ cu subiecții cu genotipuri asociate unui metabolism normal pe calea UGT1A1. Aceste diferențe nu sunt considerate semnificative din punct de vedere clinic. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu polimorfisme UGT1A1.

Grupe speciale de pacienți

Sex

Analizele farmacocinetice populaționale nu au evidențiat efecte clinic relevante ale sexului subiecților asupra expunerii la cabotegravir, prin urmare nu este necesară ajustarea dozelor în funcție de sex.

Rasa

Analizele farmacocinetice populaționale nu au evidențiat efecte clinic relevante ale rasei asupra expunerii la cabotegravir, prin urmare nu este necesară ajustarea dozelor în funcție de rasă.

Indicele de masă corporală (IMC)

Analizele farmacocinetice populaționale nu au evidențiat efecte clinic relevante ale IMC asupra expunerii la cabotegravir, prin urmare nu este necesară ajustarea dozelor în funcție de IMC.

Pacienți vârstnici

Analiza farmacocineticii cabotegravir la nivelul populației nu a evidențiat efecte relevante clinic ale vârstei asupra expunerii la cabotegravir. Datele farmacocinetice pentru cabotegravir la subiecții cu vârsta >65 ani sunt limitate.

Insuficiență renală

Nu au fost observate diferențe farmacocinetice importante din punct de vedere clinic între subiecții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei ≥ 15 până la <30 ml/minut, netratați prin dializă) și subiecții sănătoși din grupul martor corespunzător. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă (care nu sunt dializați). Cabotegravir nu a fost studiat la pacienții dializați.

Insuficiență hepatică

Nu au fost observate diferențe farmacocinetice importante din punct de vedere clinic între subiecții cu insuficiență hepatică moderată și subiecții sănătoși din grupul martor corespunzător. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (scor Child-Pugh A sau B). Efectul insuficienței hepatice severe (scor Child-Pugh C) asupra farmacocineticii cabotegravir nu a fost studiat.

Copii și adolescenți

Simulările farmacocinetice populaționale au arătat că nu există diferențe relevante din punct de vedere clinic la expunere între adolescenții (cu vârsta de cel puțin 12 ani și greutatea de 35 kg sau mai mult) și adulții infectați sau neinfecțați cu HIV-1 din programul de dezvoltare a cabotegravirului. Prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei pentru adolescenții cu greutatea ≥ 35 kg.

Tabelul 14 Parametrii farmacocinetici după administrarea cabotegravir pe cale orală o dată pe zi și injecții intramusculare de inițiere, lunare și de continuare la fiecare 2 luni la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și mai puțin de 18 ani (≥ 35 kg)

Faza administrării	Schema de administrare	Media geometrică (a 5-a, a 95-a percentilă) ^a		
		ASC _(0-tau) ^b (μg•oră/ml)	C _{max} (μg/mL)	C _{tau} (μg/mL)
Tratament preliminar pe cale orală ^c	30 mg o dată pe zi	203 (136, 320)	11 (7,4, 16,6)	6,4 (4,2, 10,5)
Injectie inițială ^d	Doză inițială de 600 mg intramusculară	2085 (1056, 4259)	11 (7,4, 16,6)	1,9 (0,80, 3,7)
Injectie lunară ^e	400 mg lunar pe cale intramusculară	3416 (2303, 5109)	5,7 (3,8, 8,9)	4,2 (2,7, 6,5)
Injectie administrată o dată la 2 luni ^e	600 mg la 2 luni pe cale intramusculară	5184 (3511, 7677)	5,1 (3,1, 8,2)	2,5 (1,3, 4,2)

^a Valorile parametrilor farmacocinetici (FC) s-au bazat pe estimările individuale post-hoc din modelele FC populaționale atât la o populație de adolescenți infectați cu HIV-1 (n=147) cu greutatea de 35,2-98,5 kg, cât și la o populație de adolescenți neinfecțati cu HIV-1 (n=62) cu greutatea de 39,9-167 kg.

^b tau este intervalul de administrare: 24 ore pentru administrarea pe cale orală; 1 lună pentru administrarea lunară și 2 luni pentru administrarea la interval de 2 luni untramuscular a suspensiei injectabile cu eliberare prelungită.

^c Valorile parametrilor farmacocinetici pentru tratamentul preliminar oral reprezintă valori la starea de echilibru.

^d Valoarea C_{max} la administrarea injectiei inițiale reflectă în principal valorile generate de administrarea tratamentului oral, deoarece injectia inițială s-a administrat în aceeași zi cu ultima doză orală; cu toate acestea, valorile ASC_(0-tau) și C_{tau} sunt relevante pentru injectia inițială.

^e Valorile parametrilor farmacocinetici reprezintă starea de echilibru.

5.3 Date preclinice de siguranță

Carcinogenitate și mutagenitate

Cabotegravir nu s-a dovedit mutagen sau clastogen în cadrul testelor *in vitro* pe culturi de bacterii și celule de mamifere și în cadrul testului micronucleic *in vivo* efectuat la rozătoare. Cabotegravir nu a fost carcinogen în studiile pe termen lung efectuate la șoarece și șobolan.

Studii privind toxicitatea asupra funcției de reproducere

Nu au fost observate efecte asupra fertilității masculine sau feminine la șobolani atunci când li s-au administrat doze orale de cabotegravir de până la 1000 mg/kg și zi (de >20 ori expunerea la om cu doza maximă recomandată).

Într-un studiu privind efectele toxice asupra dezvoltării embrio-fetale nu au fost observate efecte adverse asupra dezvoltării după administrarea orală de cabotegravir la femele de iepure gestante în doze maternotoxice de până la 2000 mg/kg și zi (0,66 ori expunerea la om în cazul administrării DMRO) sau, la femele de șobolan gestante, în doze de până la 1000 mg/kg și zi (>30 ori expunerea la om la administrarea DMRO). La șobolan au fost observate modificări ale creșterii fetale (scăderea greutatei corporale) la administrarea unor doze de 1000 mg/kg și zi. Studiile la femele de șobolan gestante au evidențiat traversarea barierei placentare și prezența cabotegravir în țesutul fetoșilor.

În studiile de dezvoltare pre- și postnatală (PPN) la șobolan, cabotegravir a indus în mod reproductibil debutul întârziat al parturii și creșterea numărului de pui născuți morți și a mortalității neonatale la doze de 1000 mg/kg și zi (de >30 de ori expunerea la om la administrarea DMRO). Administrarea unei doze mai mici, de 5 mg/kg și zi (aproximativ de 10 ori mai mari decât expunerea la om la

DMRO) de cabotegravir nu s-a asociat cu întârzierea parturii sau cu mortalitate neonatală. În studiile efectuate la iepure și șobolan, nu au fost constatate efecte asupra supraviețuirii atunci când feteșii au fost extrași prin operație cezariană. Având în vedere rata expunerii, nu se cunoaște relevanța pentru om a acestor rezultate.

Toxicitatea la doze repetate

Efectul tratamentului zilnic pe termen lung cu doze mari de cabotegravir a fost evaluat în studii de evaluare a toxicității la administrarea de doze orale repetate la șobolan (26 săptămâni) și la maimuță (39 săptămâni). Nu au existat efecte adverse asociate cu medicația la șobolanii sau maimuțele cărora li s-a administrat cabotegravir pe cale orală în doze de până la 1000 mg/kg și zi și, respectiv, 500 mg/kg și zi.

Într-un studiu de toxicitate de 14 zile și de 28 zile efectuat pe maimuțe au fost observate efecte gastro-intestinale (pierdere în greutate, emeză, scaune nelegate/apoase și deshidratare moderată până la severă), fiind determinate de administrarea locală a medicamentului și nu de toxicitate sistemică.

Într-un studiu cu durata de 3 luni efectuat la șobolani, atunci când cabotegravir a fost administrat lunar sub formă de injecții subcutanate (s.c.) (până la 100 mg/kg/doză); lunar sub formă de injecții i.m. (până la 75 mg/kg/doză) sau săptămânal sub formă de injecții s.c. (100 mg/kg/doză), nu au fost observate efecte adverse și nici toxicități noi la nivelul organelor țintă (la expuneri >30 ori decât expunerea la om în cazul administrării DMRO de 400 mg i.m.).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol (E421)
Polisorbat 20 (E432)
Macrogol (E1521)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

3 ani

Perioada de valabilitate a suspensiei în seringă

Stabilitatea chimică și fizică după deschiderea flaconului au fost demonstrate pentru un interval de 2 de ore în condițiile păstrării la 25°C.

Odată ce suspensia a fost extrasă într-o seringă, din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Flacon nedeschis

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.
A nu se congela.

Suspensia din seringă

Pentru condițiile de păstrare după prima deschidere a medicamentului, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului și echipamente speciale pentru utilizare, administrare

400 mg (flacon de 2 ml)

Flacon din sticlă brună de tip I, cu capacitate de 2 ml, închis cu dop din cauciuc bromobutilic și capsă de aluminiu de culoare gri cu un capac detașabil din plastic, de culoare gri închis.

Fiecare cutie conține: 1 flacon (400 mg), 1 seringă gradată (sterilă, pentru unică folosință cu gradații pentru volum la fiecare 0,2 ml), 1 adaptor pentru flacon și 1 ac pentru injecții (calibru de 0,65 mm, 38 mm [calibru de 23, 1½ inci]).

600 mg (flacon de 3 ml)

Flacon din sticlă brună de tip I, cu capacitate de 3 ml, închis cu dop din cauciuc bromobutilic și capsă de aluminiu de culoare gri cu un capac detașabil din plastic, de culoare portocalie.

Fiecare cutie conține: 1 flacon (600 mg), 1 seringă gradată (sterilă, pentru unică folosință cu gradații pentru volum la fiecare 0,2 ml), 1 adaptor pentru flacon și 1 ac pentru injecții (calibru de 0,65 mm, 38 mm [calibru de 23, 1½ inci]).

6.6 Precauții speciale pentru eliminare reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Instrucțiunile complete privind utilizarea și manipularea Vocabria injectabil sunt furnizate în prospect (vezi Instrucțiunile de utilizare).

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H,
3811 LP Amersfoort
Olanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1481/002
EU/1/20/1481/003

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 17 decembrie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Vocabria 30 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține cabotegravir sodic, echivalent cu cabotegravir 30 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 155 mg (sub formă de monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmate (comprimat).

Comprimate filmate ovale, de culoare albă (de aproximativ 8,0 până la 14,3 mm), inscripționate cu „SV CTV” pe o parte.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Vocabria comprimate este indicat în asociere cu rilpivirină comprimate pentru tratamentul pe termen scurt al infecției cu virusul imunodeficienței umane de tip 1 (HIV-1) la adulți și adolescenți (cu vârsta de cel puțin 12 ani și care cântăresc cel puțin 35kg) care prezintă supresie virusologică (ARN HIV-1 <50 copii/ml) în prezența unui regim antiretroviral stabil, care nu au antecedente sau dovezi actuale ale rezistenței virale și nici antecedente de eșec virusologic la agenți terapeutici din clasa inhibitorilor non-nucleozidici de reverstranscriptază (INNRT) și a inhibitorilor de integrază (INI) (vezi pct. 4.2 ,4.4 și 5.1) pentru:

- Tratamentul oral preliminar în scopul evaluării tolerabilității la asocierea Vocabria cu rilpivirină înainte de administrarea cabotegravir injectabil cu durată lungă de acțiune în asociere cu rilpivirină injectabilă cu durată lungă de acțiune.
- Tratamentul oral în cazul adulților și adolescenților care omit administrarea dozelor planificate de cabotegravir injectabil în asociere cu rilpivirină injectabilă

4.2 Doze și mod de administrare

Vocabria trebuie prescris de către medici cu experiență în tratamentul infecției cu HIV.

Vocabria sub formă de comprimate este indicat pentru tratamentul pe termen scurt al infecției cu HIV în asociere cu rilpivirină comprimate, prin urmare se recomandă consultarea informațiilor de prescriere pentru rilpivirină pentru recomandări privind dozele.

Înainte de inițierea tratamentului cu Vocabria, profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să selecteze cu atenție pacienții care sunt de acord cu programul stabilit de administrare lunară sau o dată la 2 luni a injecțiilor și să consilieze pacienții cu privire la importanța respectării vizitelor de administrare programate pentru a menține supresia virală și pentru a reduce riscul recăderii și rezistenței la tratament ce pot apărea atunci când se omite administrarea unor doze (vezi pct. 4.4).

Profesionistul din domeniul sănătății și pacientul pot decide utilizarea Vocabria sub formă de comprimate ca tratament preliminar oral anterior inițierii tratamentului pe cale injectabilă cu cabotegravir pentru a se evalua tolerabilitatea la cabotegravir (vezi Tabelul 1) sau pot începe tratamentul direct prin injecțiile de cabotegravir (vezi RCP pentru cabotegravir injectabil).

Doze

Adulți și adolescenți (cu vârsta de cel puțin 12 ani și care cântăresc cel puțin 35kg)

Tratament preliminar pe cale orală

Atunci sunt utilizate ca tratament preliminar oral, comprimatele de Vocabria și rilpivirină trebuie administrate timp de aproximativ o lună (cel puțin 28 zile) pentru a se evalua tolerabilitatea la cabotegravir și rilpivirină (vezi pct. 4.4). Se va administra un comprimat de Vocabria de 30 mg împreună cu un comprimat de rilpivirină de 25 mg, o dată pe zi.

Tabelul 1 Schema de administrare recomandată

	TRATAMENT PRELIMINAR PE CALE ORALĂ
Medicament	În prima lună
Vocabria	30 mg o dată pe zi
Rilpivirină	25 mg o dată pe zi

Dozele orale pentru substituirea injecțiilor omise de cabotegravir

Dacă un pacient nu se poate prezenta la vizita de administrare a injecției, depășind data programată cu mai mult de 7 zile, se poate recurge la terapia pe cale orală (un comprimat de Vocabria de 30 mg și un comprimat de rilpivirină de 25 mg o dată pe zi) pentru a înlocui până la 2 injecții lunare consecutive sau o injecție din cele administrate la 2 luni. Sunt disponibile date limitate cu privire la înlocuirea cu alte terapii antiretrovirale (TAR) complet supresive (în principal bazate pe INI) cu administrare orală, vezi pct. 5.1. În cazul în care terapia orală se prelungește mai mult de două luni, este recomandat să se opteze pentru un regim cu administrare orală alternativ.

Prima doză de tratament pe cale orală trebuie administrată la o lună (+/- 7 zile) după administrarea ultimelor doze injectabile de cabotegravir și rilpivirină pentru pacienții cărora li se administrează injecții lunare. Pentru pacienții cărora li se administrează injecții la fiecare 2 luni, prima doză de tratament pe cale orală trebuie administrată la 2 luni (+/- 7 zile) după ultimele doze de cabotegravir și rilpivirină administrate injectabil. Administrarea injectabilă trebuie reluată în ziua terminării terapiei pe cale orală.

Doze omise

Dacă pacientul omite o doză de Vocabria, acesta trebuie să administreze comprimatul omis cât mai curând posibil, cu excepția cazului în care doza următoare nu trebuie administrată în următoarele 12 ore. În cazul în care următoarea doză trebuie administrată în termen de 12 ore, pacientul nu va lua doza omisă și va urma schema obișnuită de administrare.

Dacă pacientul are vărsături în primele 4 ore de la administrarea comprimatelor de Vocabria, trebuie administrat un alt comprimat de Vocabria. Dacă pacientul are vărsături după mai mult de 4 ore de la administrarea comprimatelor de Vocabria, nu este necesar să se administreze o altă doză de Vocabria până la momentul programat pentru doza următoare.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici. Sunt disponibile date limitate cu privire la utilizarea cabotegravir la pacienții cu vârsta de 65 ani și peste (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei ≥ 60 până la <90 ml/minut), moderată (clearance-ul creatininei ≥ 30 până la <60 ml/minut) sau severă (clearance-ul creatininei ≥ 15 până la <30 ml/minut și care nu sunt tratați prin dializă [vezi pct. 5.2]). Cabotegravir nu a fost studiat la pacienții cu boală renală în stadiu terminal care urmează tratament de suplere a funcției renale. Întrucât cabotegravir se leagă de proteinele plasmatică în proporție mai mare de 99%, nu se așteaptă ca dializa să modifice nivelurile de expunere la cabotegravir. Cabotegravir trebuie utilizat cu prudență în cazul administrării la un pacient care urmează tratament de suplere a funcției renale.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (scor Child-Pugh A sau B). Cabotegravir nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică severă (scor Child-Pugh C [vezi pct. 5.2]). Cabotegravir trebuie utilizat cu prudență în cazul administrării la un pacient cu insuficiență hepatică severă.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Vocabria la copii cu vârsta sub 12 ani și adolescenți care cântăresc mai puțin de 35 kg nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Administrare pe cale orală.

Comprimatele de Vocabria pot fi administrate împreună cu sau fără alimente. Atunci când sunt administrate simultan cu comprimatele de rilpivirină, comprimatele de Vocabria trebuie luate împreună cu alimente.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la punctul 6.1.

Utilizare concomitent cu rifampicină, rifapentină, carbamazepină, oxcarbazepină, fenitoină sau fenobarbital (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Factori inițiali asociați cu eșecul virusologic

Înainte de inițierea regimului de tratament, trebuie luat în considerare faptul că analizele multivariabile indică faptul că o combinație a cel puțin 2 dintre următorii factori inițiali poate fi asociată cu un risc crescut de eșec virusologic: mutații ale rezistenței la rilpivirină arhivate, subtipul HIV-1 A6/A1 sau IMC ≥ 30 kg/m². Datele disponibile sugerează că eșecul virusologic apare mai des atunci când acești pacienți sunt tratați conform schemei terapeutice cu administrare la interval de 2 luni, comparativ cu schema terapeutică cu administrare lunară. La pacienții cu antecedente de tratament incomplet sau incert, fără analize de rezistență înainte de tratament, se recomandă prudență în prezența fie a IMC ≥ 30 kg/m² sau a subtipului HIV-1 A6/A1 (vezi pct. 5.1).

Reacții adverse cutanate severe (SCAR)

Reacțiile adverse cutanate severe, sindromul Stevens-Johnson (SJS) și necroliza epidermică toxică (TEN), care pot pune în pericol viață sau pot fi letale, au fost raportate foarte rar în asociere cu administrarea de cabotegravir.

La momentul prescripției medicale, pacienții trebuie sfătuiți cu privire la semnele și simptomele care însoțesc reacțiile cutanate severe și trebuie monitorizați atent. Dacă apar semne și simptome sugestive pentru aceste reacții, administrarea de cabotegravir trebuie întreruptă imediat și trebuie luată în considerare o formă alternativă (dacă este cazul). Dacă pacientul a dezvoltat o reacție adversă gravă, cum ar fi SJS sau TEN, cu utilizarea cabotegravirului, tratamentul cu cabotegravir nu trebuie reluat niciodată la acest pacient.

Reacții de hipersensibilitate

Au fost raportate reacții de hipersensibilitate asociate cu administrarea inhibitorilor de integrază, inclusiv cabotegravir. Aceste reacții sunt caracterizate prin erupție cutanată tranzitorie, manifestări sistemice și, uneori, prin disfuncție a organelor, inclusiv leziuni hepatice. Tratamentul cu Vocabria și alte medicamente suspectate se întrerupe imediat, în cazul în care apar semne sau simptome de hipersensibilitate (incluzând, dar fără a se limita la erupții cutanate severe sau erupții cutanate însoțite de febră, stare generală de rău, oboseală, dureri musculare sau articulare, pustule, leziuni la nivelul cavității bucale, conjunctivită, edeme faciale, hepatită, eozinofilie sau angioedem). Trebuie monitorizată starea clinică, inclusiv aminotransferazele hepatice și inițiat tratamentul adecvat (vezi pct. 4.2, 4.8 și 5.1).

Toxicitate hepatică

Au fost raportate cazuri de hepatotoxicitate la un număr redus de pacienți cărora li s-a administrat Vocabria și care prezentau sau nu boli hepatice preexistente (vezi pct. 4.8). În studiile clinice, administrarea cabotegravir ca tratament preliminar pe cale orală a servit la identificarea pacienților care pot prezenta risc de toxicitate hepatică.

Se recomandă monitorizarea parametrilor biochimici hepatici și întreruperea tratamentului cu Vocabria în cazul în care se suspectează apariția toxicității hepatice.

Infecția concomitentă cu VHB/VHC

Pacienții care prezentau coinfecție cu virusul hepatitic B au fost excluși din studiile cu Vocabria. Nu se recomandă inițierea tratamentului cu Vocabria la pacienții coinfectați cu virusul hepatitic B. Medicii vor consulta ghidurile actuale de tratament pentru managementul infecției cu HIV la pacienții coinfectați cu virusul hepatitic B.

Datele disponibile de la pacienții coinfectați cu virusul hepatitic C sunt limitate. În cazul pacienților cu infecție concomitentă cu virusul hepatitei C se recomandă monitorizarea funcției hepatice.

Interacțiuni cu alte medicamente

Se recomandă prudență în cazul prescrierii Vocabria sub formă de comprimate împreună cu medicamente care îi pot reduce nivelul de expunere (vezi pct. 4.5).

Se recomandă ca medicamentele antiacide care conțin cationi polivalenți să fie administrate cu minimum 2 ore înainte sau la 4 ore după administrarea comprimatelor de Vocabria (vezi pct. 4.5).

Sindromul de reactivare imună

Pacienții infectați cu HIV și cu deficiență imună severă în momentul instituirii terapiei antiretrovirale combinate (TARC) pot prezenta o reacție inflamatorie în cadrul infecțiilor asimptomatice sau reziduale cu agenți patogeni oportuniști care să determine afecțiuni clinice grave sau agravarea simptomelor. De obicei, astfel de reacții au fost observate în primele câteva săptămâni sau luni de la inițierea TARC. Exemple relevante sunt retinita cu virus citomegalic, infecții micobacteriene generalizate și/sau localizate și pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii*. Orice simptome inflamatorii trebuie evaluate și trebuie instituit tratamentul, dacă acest lucru este necesar. De asemenea, a fost raportată apariția bolilor autoimune (cum ar fi boala Graves și hepatita autoimună) în contextul reactivării imune; cu toate acestea, timpul raportat până la instalare este variabil și aceste evenimente pot să apară la multe luni după inițierea tratamentului.

Infecții oportuniste

Pacienții trebuie informați că terapia cu Vocabria sau orice altă terapie antiretrovirală nu vindecă infecția cu HIV și că pot să dezvolte în continuare infecții oportuniste și alte complicații ale infecției cu HIV. Prin urmare, pacienții trebuie să rămână sub stricta supraveghere clinică a unor medici cu experiență în tratarea acestor boli asociate infecției cu HIV.

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit congenital de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să ia acest medicament.

Excipienți

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per fiecare comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Vocabria sub formă de comprimate în asociere cu rilpivirină comprimate este indicat pentru tratamentul infecției cu HIV-1, prin urmare se recomandă consultarea informațiilor de prescriere a rilpivirinei comprimate pentru identificarea interacțiunilor asociate.

Efectul altor agenți terapeutici asupra farmacocineticii cabotegravir

Cabotegravir este preponderent metabolizat de uridin-difosfat-glucuronosil-transferază (UGT) 1A1 și într-o proporție mai mică de UGT1A9. Se așteaptă ca medicamentele care sunt inductori puternici ai UGT1A1 sau UGT1A9 să scadă concentrațiile plasmatice ale cabotegravir, determinând pierderea eficacității (vezi pct. 4.3 și tabelul 2 de mai jos). La persoanele cu metabolizare lentă pe calea UGT1A1, reflectând un nivel maxim de inhibiție clinică a UGT1A1, valorile medii ale ASC, C_{max} și C_{tau} pentru cabotegravir administrat pe cale orală au crescut de până la 1,5 ori. Impactul unui inhibitor de UGT1A1 poate fi puțin mai pronunțat, cu toate acestea, având în vedere marjele de siguranță ale cabotegravir, se preconizează că această creștere nu va fi relevantă din punct de vedere clinic. Prin

urmare, nu sunt recomandate ajustări ale dozei de Vocabria în prezența inhibitorilor de UGT1A1 (de exemplu atazanavir, erlotinib, sorafenib).

Cabotegravir este un substrat pentru glicoproteina P (gp-P) și proteina de rezistență în cancerul mamar (*breast cancer resistance protein*, BCRP), însă, datorită gradului înalt de permeabilitate, nu se anticipează modificări ale absorbției la administrarea concomitent cu alți inhibitori ai gp-P sau BCRP.

Efectul cabotegravir asupra farmacocineticii altor medicamente

In vivo, cabotegravir nu a avut niciun efect asupra midazolamului, un substrat al citocromului P450 (CYP) 3A4. *In vitro*, cabotegravir nu a indus CYP1A2, CYP2B6 sau CYP3A4.

In vitro, cabotegravir a inhibat transportorii anionici organici (OAT) 1 ($CI_{50}=0,81 \mu M$) și OAT3 ($IC_{50}=0,41 \mu M$). Prin urmare, se recomandă prudență la administrarea împreună cu medicamentele substrat pentru OAT1/3 care au un indice terapeutic îngust (de exemplu, metotrexatul).

Pe baza profilului de interacțiuni cu alte medicamente din studiile clinice și *in vitro*, nu este de așteptat ca medicamentul cabotegravir să modifice concentrațiile plasmatice ale altor medicamente antiretrovirale, printre care inhibitorii de protează, inhibitorii nucleozidici ai reverstranscriptazei, inhibitorii non-nucleozidici ai reverstranscriptazei, inhibitorii integrazei, inhibitorii de intrare sau ibalizumabul.

Datele referitoare la interacțiunile medicamentoase furnizate în Tabelul 2 sunt preluate din studiile privind cabotegravir cu administrare orală (creșterea concentrației plasmatice este indicată prin “↑”, scăderea prin “↓”, absența modificărilor prin “↔”, aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp prin “ASC”, concentrația plasmatică maximă observată prin “ C_{max} ”, iar concentrația plasmatică la sfârșitul intervalului dintre administrările dozelor prin “ C_t ”).

Tabelul 2: Interacțiuni medicamentoase

Medicamente în funcție de ariile terapeutice	Interacțiuni Modificarea mediei geometrice (%)	Recomandări privind administrarea concomitentă
<i>Medicamente antivirale împotriva HIV-1</i>		
Inhibitori non-nucleozidici ai reverstranscriptazei: Etravirină	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 1% C_{max} ↑ 4% C_t ↔ 0%	Etravirina nu a modificat semnificativ concentrația plasmatică a cabotegravir. Nu este necesară ajustarea dozelor pentru comprimatele de Vocabria.
Inhibitori non-nucleozidici ai reverstranscriptazei: Rilpivirină	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 12% C_{max} ↑ 5% C_t ↑ 14% Rilpivirine ↔ AUC ↓ 1% C_{max} ↓ 4% C_t ↓ 8%	Rilpivirina nu a modificat semnificativ concentrația plasmatică a cabotegravir. Nu este necesară ajustarea dozei comprimatelor de Vocabria în cazul administrării concomitente cu rilpivirină.
<i>Anticonvulsivante</i>		
Carbamazepină Oxcarbazepină Fenitoină Fenobarbital	Cabotegravir ↓	Inductorii metabolici pot scădea semnificativ concentrația plasmatică a cabotegravir, prin urmare utilizarea concomitentă este contraindicată (vezi pct. 4.3).
<i>Medicamente antiacide</i>		

Antiacide (de ex. magneziu, aluminiu sau calciu)	Cabotegravir ↓	Administrarea concomitentă cu suplimente antiacide are potențialul de a scădea absorbția cabotegravir administrat pe cale orală și nu a fost studiată. Se recomandă ca medicamentele antiacide ce conțin cationi polivalenți să fie administrate cu minimum 2 ore înainte sau la 4 ore după administrarea comprimatelor de Vocabria (vezi pct. 4.4).
<i>Antimicobacteriene</i>		
Rifampicină	Cabotegravir ↓ AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 6%	Rifampicina a scăzut semnificativ concentrația plasmatică a cabotegravir, ceea ce poate duce la pierderea efectului terapeutic. Nu au fost stabilite recomandările privind dozele în cazul administrării Vocabria concomitent cu rifampicina și administrarea concomitentă a acestor medicamente este contraindicată (vezi pct. 4.3).
Rifapentină	Cabotegravir ↓	Rifapentina poate scădea semnificativ concentrația plasmatică a cabotegravir, prin urmare utilizarea concomitentă este contraindicată (vezi pct. 4.3).
Rifabutină	Cabotegravir ↓ AUC ↓ 21% C _{max} ↓ 17% C _τ ↓ 8%	Rifabutina nu a modificat semnificativ concentrația plasmatică a cabotegravir. Nu este necesară ajustarea dozei. Înainte de inițierea tratamentului oral cu Vocabria trebuie consultate informațiile de prescriere pentru Vocabria injectabil în privința utilizării concomitente cu rifabutina.
<i>Contraceptive orale</i>		
Etinilestradiol (EE) și Levonorgestrel (LNG)	EE ↔ AUC ↑ 2% C _{max} ↓ 8% C _τ ↔ 0% LNG ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 5% C _τ ↑ 7%	Cabotegravirul nu a modificat semnificativ, într-o măsură relevantă clinic, concentrațiile plasmatice ale etinilestradiolului și levonorgestrelului. Nu este necesară ajustarea dozei contraceptivelor orale în cazul administrării concomitente cu Vocabria comprimate.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Există date limitate privind utilizarea cabotegravir la femeile gravide. Efectul Vocabria asupra sarcinii la om nu este cunoscut.

Cabotegravirul nu a avut efect teratogen în studiile efectuate la femele de șobolan și iepure gestante, însă a generat efecte toxice asupra funcției de reproducere la animale la expuneri mai mari decât doza terapeutică (vezi pct. 5.3). Relevanța pentru sarcină la om a acestor rezultate nu este cunoscută.

Nu se recomandă utilizarea Vocabria comprimate în timpul sarcinii cu excepția cazurilor în care beneficiul anticipat pentru mamă depășește riscul potențial pentru făt.

Alăptarea

Pe baza datelor din studiile la animale, este de așteptat ca medicamentul cabotegravir să fie secretat în laptele uman, deși acest lucru nu a fost confirmat la om.

Se recomandă ca femeile care sunt în evidență cu HIV să nu își alăpteze copiii, pentru a evita transmiterea HIV.

Fertilitatea

Nu există date privind efectele cabotegravir asupra fertilității la bărbați sau femei. Studiile la animale nu au evidențiat efecte ale cabotegravir asupra fertilității la masculi sau femele (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pacienții trebuie informați că s-au raportat cazuri de amețeală, oboseală și somnolență în timpul tratamentului cu Vocabria. Atunci când se evaluează capacitatea pacientului de a conduce vehicule sau folosi utilaje, trebuie avută în vedere starea clinică a acestuia și profilul reacțiilor adverse asociate cu Vocabria.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse (RA) raportate cel mai frecvent din studiile privind administrarea lunară au fost cefaleea (până la 12%) și pirexia⁴ (10%).

Cel mai frecvent raportate RA, considerate de investigator ca asociate cauzal cu medicația, pentru regimul de administrare la interval de 2 luni din studiul ATLAS-2M au fost cefaleea (7%) și pirexia⁴ (7%).

Reacțiile SCAR, SJS și TEN, au fost raportate în asociere cu administrarea de cabotegravir (vezi pct. 4.4).

Lista reacțiilor adverse în format tabelar

Reacțiile adverse identificate pentru cabotegravir și rilpivirină sunt enumerate în Tabelul 3 în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$).

Tabelul 3 Lista reacțiilor adverse prezentată sub formă de tabel¹

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO)	Categoria de frecvență	RA pentru regimul de tratament cu Vocabria + rilpivirină
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	Hipersensibilitate*
Tulburări psihice	Frecvente	Depresie Anxietate Vise anormale Insomnie

	Mai puțin frecvente	Tentativă de suicid; Ideea suicidară (în special la pacienții cu antecedente de afecțiuni psihice preexistente)
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Cefalee
	Frecvente	Amețeală
	Mai puțin frecvente	Somnolență
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Greață Vărsături Durere abdominală ² Flatulență Diaree
Tulburări hepatobiliare	Mai puțin frecvente	Hepatotoxicitate
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Erupție cutanată tranzitorie ³
	Mai puțin frecvente	Urticarie* Angioedem*
	Foarte rare	Sindromul Stevens-Johnson*, necroliza epidermică toxică*
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Frecvente	Mialgie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Pirexie ⁴
	Frecvente	Oboseală Astenie Stare generală de rău
Investigații diagnostice	Frecvente	Creștere ponderală
	Mai puțin frecvente	Valori crescute ale transaminazelor Valori crescute ale bilirubinei sanguine

¹ Frecvența RA identificate se bazează pe toate aparițiile raportate ale evenimentelor și nu se limitează la cele considerate cel puțin posibil corelate de către investigator.

² Durerea abdominală include următorul termen preferat MedDRA: durere la nivelul abdomenului superior.

³ Erupția cutanată tranzitorie include următorul grup de termeni preferați MedDRA: erupție cutanată tranzitorie, erupție cutanată eritematoasă, erupție cutanată generalizată, erupție cutanată maculară, erupție cutanată maculopapulară, erupție cutanată morbiliformă, erupție cutanată papulară, erupție cutanată pruriginoasă.

⁴ Pirexia include următorul grup de termeni preferați MedDRA: senzație de căldură, temperatură corporală crescută.

*Vă rugăm să consultați pct. 4.4.

Profilul general de siguranță la săptămâna 96 și săptămâna 124 în studiul FLAIR a corespuns cu cel observat la săptămâna 48, fără a fi identificate probleme de siguranță noi. În faza de extensie a studiului FLAIR, la inițierea tratamentului CAB LA + RPV LA prin administrarea directă a injecțiilor nu s-au constatat probleme de siguranță noi corelate cu omiterea fazei de tratament preliminar pe cale orală (vezi pct. 5.1).

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Creștere ponderală

La momentul prestabilit din săptămâna 48, subiecții din studiile FLAIR și ATLAS cărora li s-a administrat Vocabria cu rilpivirină au luat în greutate un număr median de 1,5 kg, iar subiecții care au continuat tratamentul lor antiretroviral curent (TARC) au luat în greutate un număr median de 1,0 kg

(analiza cumulată). În fiecare dintre studiile FLAIR și ATLAS, creșterea mediană în greutate în brațele de tratament cu Vocabria și rilpivirină a fost de 1,3 kg și, respectiv, de 1,8 kg, comparativ cu 1,5 kg și 0,3 kg, în brațele de tratament cu TARC.

La momentul prestabilit din săptămâna 48, creșterea mediană în greutate în brațele cu administrare de Vocabria plus rilpivirină atât o dată pe lună, cât și o dată la 2 luni, a fost de 1,0 kg.

Modificări ale parametrilor biochimici de laborator

Au fost observate creșteri mici, neprogresive ale bilirubinei totale (neasociate cu icter clinic) în cazul tratamentului cu Vocabria și rilpivirină. Aceste creșteri nu au fost considerate relevante clinic, deoarece reflectă cel mai probabil concurența dintre cabotegravir și bilirubina neconjugată pentru aceeași cale de eliminare (UGT1A1).

A fost observată creșterea valorilor transaminazelor (ALT/AST) la subiecții cărora li s-a administrat Vocabria în asociere cu rilpivirină în cadrul studiilor clinice. Aceste creșteri au fost atribuite preponderent hepatitei virale acute. Un număr mic de subiecți care urmau tratament pe cale orală au prezentat creșteri ale transaminazelor atribuite unei toxicități hepatice suspectate a fi induse de medicament; aceste modificări au fost reversibile odată cu întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Valori crescute ale lipazei au fost observate în timpul studiilor clinice cu Vocabria plus rilpivirină; creșteri ale lipazei de Gradul 3 și 4 au apărut cu o incidență mai mare cu Vocabria plus rilpivirină comparativ cu CAR. Aceste creșteri au fost în general asimptomatice și nu au dus la întreruperea tratamentului cu Vocabria plus rilpivirină. În cadrul studiului ATLAS-2M a fost raportat un caz de pancreatită letală asociată cu valori crescute ale lipazei de Gradul 4 și factori de risc (inclusiv antecedente de pancreatită), pentru care nu a putut fi exclusă relația de cauzalitate cu tratamentul injectabil.

Copii și adolescenți

Pe baza datelor din analiza săptămânii 16 (Cohorta 1C, n=30) și săptămânii 24 (Cohorta 2, n=144) a studiului MOCHA (IMPAACT 2017), nu au fost identificate noi probleme de siguranță la adolescenți (cu vârsta de cel puțin 12 ani și o greutate de 35 kg sau mai mare) comparativ cu profilul de siguranță stabilit la adulți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există tratament specific pentru o supradoză de Vocabria. În cazul unui supradozaj, pacientul trebuie să primească tratament de întreținere și monitorizare adecvată după caz.

Se cunoaște faptul că medicamentul cabotegravir se leagă în proporție mare de proteinele plasmatic; prin urmare, este puțin probabil ca dializa să fie utilă în eliminarea medicamentului din organism.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antivirale pentru uz sistemic, inhibitori de integrază, cod ATC: J05AJ04

Mecanism de acțiune

Cabotegravir inhibă integraza HIV prin legarea de situsul activ al integrazei și prin blocarea fazei de transfer catenar a integrării acidului dezoxiribonucleic (ADN) retroviral, fază care este esențială pentru ciclul de replicare HIV.

Efecte farmacodinamice

Activitatea antivirală în culturi celulare

Cabotegravir a manifestat activitate antivirală împotriva tulpinilor virale de laborator ale HIV-1 de tip sălbatic, cu valori ale concentrației medii de cabotegravir necesare pentru inhibarea replicării virale cu 50% (CE_{50}) de 0,22 nM în celulele mononucleare din sângele periferic (PBMC), de 0,74 nM în liniile celulare 293T și de 0,57 nM în celulele MT-4. Cabotegravir a demonstrat activitate antivirală în culturile celulare împotriva unei serii de 24 de tulpini izolate clinic de HIV-1 (trei din fiecare dintre subtipurile A, B, C, D, E, F și G ale grupului M, și 3 din grupul O), valorile CE_{50} variind între 0,02 nM și 1,06 nM pentru HIV-1. Valorile CE_{50} de cabotegravir împotriva izolatelor clinice de HIV-2 au variat între 0,10 nM și 0,14 nM. Nu sunt disponibile date clinice la pacienții cu HIV-2.

Activitatea antivirală în asociere cu alte medicamente antivirale

Niciunul dintre medicamentele cu activitate anti-HIV inerentă nu a avut efecte antagoniste față de activitatea antiretrovirală a cabotegravir (au fost efectuate evaluări *in vitro* în combinație cu rilpivirina, lamivudina, tenofovirul și emtricitabina).

Rezistența in vitro

Izolată HIV-1 de tip sălbatic și activitatea împotriva tulpinilor virale rezistente: Nu au fost observate virusuri care să determine o creștere >10 ori a CE_{50} de cabotegravir în cursul pasajului de 112 zile a tulpinii HIV-1-IIIB. A fost observată apariția următoarelor mutații ale integrazei (IN) după pasajul HIV-1 de tip sălbatic (cu polimorfism T124A) în prezența cabotegravir: Q146L (coeficient de modificare [*fold change*, FC] între 1,3 și 4,6), S153Y (FC între 2,8 și 8,4), și I162M (FC = 2,8). După cum s-a indicat mai sus, detecția mutației T124A reflectă selecția unei variante virale minore preexistente care nu prezintă sensibilitate diferențială la cabotegravir. Nu au fost selectate substituții de aminoacizi în regiunea integrazei la pasajul tulpinii HIV-1 de tip sălbatic NL-432 în prezența unei concentrații inhibitorii de 6,4 nM de cabotegravir până în ziua 56.

În rândul tulpinilor cu mutații multiple, cele mai mari modificări ale rezistenței au fost observate în cazul tulpinilor cu mutațiile Q148K sau Q148R. Mutațiile E138K/Q148H s-au corelat cu o scădere de 0,92 ori a sensibilității la cabotegravir, dar E138K/Q148R au determinat o scădere de 12 ori a sensibilității, iar E138K/Q148K o scădere 81 ori a sensibilității față de cabotegravir. G140C/Q148R și G140S/Q148R au conferit o scădere de 22 și, respectiv 12 ori a sensibilității la cabotegravir. În timp ce N155H nu a modificat gradul de sensibilitate la cabotegravir, N155H/Q148R s-au corelat cu o scădere de 61 ori a sensibilității la cabotegravir. Alte mutații multiple care s-au asociat cu un coeficient de modificare (FC) de 5 până la 10 ori sunt: T66K/L74M (FC=6,3), G140S/Q148K (FC=5,6), G140S/Q148H (FC=6,1) și E92Q/N155H (FC=5,3).

Rezistența in vivo

Numărul subiecților care au întrunit criteriile de eșec virusologic confirmat (EVC) a fost scăzut în studiile cumulate FLAIR și ATLAS. În analiza datelor cumulate din studii, au fost înregistrate 7 EVC sub regimul de tratament cu cabotegravir și rilpivirină (7/591, 1,2%) și 7 EVC sub regimul antiretroviral urmat de pacienți în mod curent (7/591, 1,2%). Cei trei subiecți din studiul FLAIR cu EVC la tratamentul cu cabotegravir și rilpivirină și date privind rezistența la medicație prezentau

subtipul A1. În plus, 2 dintre cei 3 subiecți cu EVC au manifestat rezistență la inhibitorul de integrază dezvoltată pe parcursul tratamentului, asociată cu substituția Q148R, în timp ce unul dintre aceștia a avut mutație G140R asociată cu sensibilitate fenotipică redusă la cabotegravir. Toți cei 3 subiecți cu EVC prezentau o substituție asociată cu rezistența la rilpivirină: K101E, E138E/A/K/T sau E138K, dintre care două din trei au evidențiat sensibilitate fenotipică redusă la rilpivirină. Cei 3 pacienți cu EVC din studiul ATLAS prezentau subtipurile A, A1 și AG. La unul dintre cei trei subiecți cu EVC s-a detectat prezența substituției N155H asociate cu rezistența la inhibitorul de integrază (IIN) la momentul eșecului, cu sensibilitate fenotipică redusă la cabotegravir. Toți cei 3 subiecți cu EVC prezentau o substituție asociată cu rezistența la rilpivirină la momentul eșecului: E138A, E138E/K sau E138K, precum și sensibilitate fenotipică redusă la rilpivirină. În două dintre aceste trei cazuri de EVC, substituțiile asociate cu rezistența la rilpivirină observate la momentul eșecului au fost detectate și inițial la nivelul ADN HIV-1 din PMBC. Celui de-al șaptelea subiect cu EVC (studiul FLAIR) nu i s-a administrat nicio injecție.

Substituțiile asociate cu rezistența la cabotegravir injectabil cu durată lungă de acțiune observate în ambele studii ATLAS și FLAIR au fost G140R (n=1), Q148R (n=2) și N155H (n=1).

În studiul ATLAS-2M, 10 subiecți au întrunit criteriile de EVC până la săptămâna 48: 8 subiecți (1,5%) din brațul cu administrare a tratamentului la fiecare 8 săptămâni (Q8W) și 2 subiecți (0,4%) din brațul cu administrare la fiecare 4 săptămâni (Q4W). Opt subiecți au îndeplinit criteriile de EVC în săptămâna 24 sau înainte de aceasta.

La momentul inițial, 5 subiecți din brațul Q8W prezentau mutațiile asociate cu rezistența la rilpivirină Y181Y/C + H221H/Y, Y188Y/F/H/L, Y188L, E138A sau E138E/A și 1 subiect prezenta mutația rezistentă la cabotegravir G140G/R (pe lângă mutația Y188Y/F/H/L menționată anterior, asociată cu rezistența la rilpivirină). La momentul eșecului virusologic suspectat (EVS), 6 subiecți din brațul Q8W prezentau mutații asociate cu rezistența la rilpivirină, la 2 subiecți apărând în plus și mutația K101E și la 1 subiect mutația E138E/K între momentul inițial și cel al eșecului virusologic suspectat (EVS). Modificarea (FC) pentru rilpivirină s-a situat peste valoarea biologică limită în cazul a 7 subiecți și a variat între 2,4 și 15. Cinci din 6 subiecți cu substituție asociată rezistenței la rilpivirină au avut și substituții asociate cu rezistența la INSTI (inhibitor al transferului catenar al integraziei), N155H (n=2); Q148R; Q148Q/R+N155N/H (n=2). Substituția L74I, asociată cu rezistența la INSTI, a fost observată la 4 din 7 subiecți. Testul de genotipare și fenotipare a integraziei a eșuat în cazul unui subiect și datele privind sensibilitatea fenotipică la cabotegravir nu au fost disponibile pentru un alt subiect. FC la subiecții din brațul de tratament Q8W a variat între 0,6 și 9,1 pentru cabotegravir, între 0,8 și 2,2 pentru dolutegravir și între 0,8 și 1,7 pentru bictegravir.

În brațul de tratament Q4W, niciun subiect nu a prezentat substituții asociate cu rezistența la rilpivirină sau la INSTI la momentul inițial. Un subiect a prezentat o substituție corelată cu rezistența la INNRT, G190Q, în combinație cu polimorfismul V189I asociat rezistenței la INNRT. La momentul EVS, un subiect a prezentat mutații asociate cu rezistența la rilpivirină apărută pe parcursul tratamentului, și anume K101E + M230L, iar la un altul s-au selectat substituțiile G190Q + V189I asociate cu rezistența la INNRT și a apărut în plus mutația V179V/I. Ambii subiecți au demonstrat sensibilitate fenotipică redusă la rilpivirină. Ambii subiecți aveau și mutații ale rezistenței la INSTI, fie Q148R + E138E/K, fie N155N/H, la momentul EVS și 1 subiect a prezentat sensibilitate redusă la cabotegravir. La niciunul dintre subiecți nu s-a detectat substituția L74I asociată cu rezistența la INSTI FC la subiecții din brațul de tratament Q4W a variat între 1,8 și 4,6 pentru cabotegravir, între 1,0 și 1,4 pentru dolutegravir și între 1,1 și 1,5 pentru bictegravir.

Eficacitate și siguranță clinică

Adulți

Eficacitatea cabotegravirului în asociere cu rilpivirină a fost evaluată în două studii de fază III, randomizate, multicentrice, controlate cu comparator activ, cu brațe paralele, deschise, pentru evaluarea non-inferiorității, FLAIR (studiul 201584) și ATLAS (studiul 201585). Analiza primară a fost realizată după efectuarea vizitei din săptămâna 48 de către toți subiecții sau după întreruperea prematură a participării la studiu.

Pacienții cu supresie virusologică (tratați anterior cu un regim pe bază de dolutegravir timp de 20 săptămâni)

În studiul FLAIR, 629 de pacienți infectați cu HIV-1, netratați anterior cu terapie antiretrovirală (TAR) au urmat un regim de tratament care conținea un inhibitor al transferului catenar al integralei (INSTI), dolutegravir, timp de 20 săptămâni (fie dolutegravir/abacavir/lamivudină, fie dolutegravir în asociere cu alți 2 inhibitori nucleozidici ai reverstranscriptazei, dacă au fost pozitivi la testul pentru HLA-B*5701). Subiecții la care s-a obținut supresia virusologică (ARN HIV-1 <50 copii pe ml, n=566) au fost apoi randomizați (1:1) fie pentru a li se administra regimul de tratament cu cabotegravir și rilpivirină, fie pentru a continua terapia antiretrovirală curentă (TARC). La subiecții randomizați pentru a primi regimul de tratament cu cabotegravir și rilpivirină, tratamentul a fost inițiat prin administrarea preliminară a câte unui comprimat de cabotegravir de 30 mg și a unui comprimat de rilpivirină de 25 mg zilnic, timp de minimum 4 săptămâni, urmată de tratamentul cu cabotegravir injectabil (luna 1: injecție în doză de 600 mg, începând cu luna a 2-a: Injecții în doză de 400 mg) în asociere cu rilpivirină injectabilă (luna 1: injecție în doză de 900 mg, începând cu luna a 2-a: injecții în doză de 600 mg), administrat lunar timp de încă 44 săptămâni. Acest studiu s-a prelungit pe o perioadă de 96 săptămâni.

Pacienții cu supresie virusologică (stabili sub terapia ARV anterioară timp de minimum 6 luni)

În studiul ATLAS, 616 subiecți cu infecție cu HIV-1, tratați anterior cu TAR, cu supresie virusologică (timp de minimum 6 luni) (ARN HIV-1 <50 copii pe ml) au fost randomizați (1:1) și fie au urmat regimul de tratament cu cabotegravir și rilpivirină, fie au continuat regimul TARC. La subiecții randomizați pentru a primi regimul de tratament cu cabotegravir și rilpivirină, tratamentul a fost inițiat prin administrarea preliminară a câte unui comprimat de cabotegravir de 30 mg și a unui comprimat de rilpivirină de 25 mg zilnic, timp de minimum 4 săptămâni, urmată de tratamentul cu cabotegravir injectabil (luna 1: injecție în doză de 600 mg, începând cu luna a 2-a: injecții în doză de 400 mg) în asociere cu rilpivirină injectabilă (luna 1: injecție în doză de 900 mg, începând cu luna a 2-a: injecții în doză de 600 mg), administrat lunar timp de încă 44 săptămâni. În studiul ATLAS, 50%, 17% și 33% dintre subiecți primeau un INNRT, IP sau, respectiv, IIN ca a treia clasă de medicamente a regimului lor de tratament inițial, înainte de randomizare, această caracteristică fiind similară între brațele de tratament.

Date cumulate

În analiza cumulată a datelor din studii, caracteristicile inițiale ale pacienților în brațul de tratament cu cabotegravir și rilpivirină au fost următoarele: vârsta medie a subiecților a fost de 38 de ani, 27% subiecți au fost de sex feminin, 27% de altă rasă decât caucaziană, 1% au avut vârsta ≥ 65 de ani și 7% au avut un număr de CD4+ sub 350 celule pe mm³; aceste caracteristici au fost similare între brațele de tratament.

Criteriul principal de evaluare în ambele studii a fost proporția pacienților cu valori ale ARN HIV-1 plasmatice ≥50 copii/ml la săptămâna 48 (algoritm snapshot pentru populația ITT-E).

În analiza cumulată a datelor din cele două studii pivot, asocierea cabotegravir cu rilpivirină a fost non-inferioară TARC la proporția de subiecți cu valori ale ARN HIV-1 plasmatice ≥50 c/ml (1,9% și, respectiv, 1,7%) în săptămâna 48. Diferența ajustată dintre tratamente pentru cabotegravir plus rilpivirină comparativ cu TARC (0,2; ÎI 95%: -1,4, 1,7) în cadrul analizei cumulate a îndeplinit criteriul de non-inferioritate (limită superioară a ÎI 95% sub 4%).

Rezultatele pentru criteriul principal de evaluare și alte rezultate înregistrate la săptămâna 48, inclusiv în funcție de principalii factori inițiali, pentru studiile FLAIR și ATLAS sunt prezentate în tabelele 4 și 5.

Tabelul 4 Rezultatele virusologice ale tratamentului randomizat în studiile FLAIR și ATLAS, la săptămâna 48 (analiză Snapshot)

	FLAIR		ATLAS		Date cumulate	
	Cabotegravir + RPV N=283	TARC N=283	Cabotegravir + RPV N=308	TARC N=308	Cabotegravir +RPV N=591	TARC N=591
ARN HIV-1 ≥ 50 copii/ml[†] (%)	6 (2,1)	7 (2,5)	5 (1,6)	3 (1,0)	11 (1,9)	10 (1,7)
Diferența între tratamente % (Î 95%)*	-0,4 (-2,8, 2,1)		0,7 (-1,2, 2,5)		0,2 (-1,4, 1,7)	
ARN HIV-1 <50 copii/ml (%)	265 (93,6)	264 (93,3)	285 (92,5)	294 (95,5)	550 (93,1)	558 (94,4)
Diferența între tratamente % (Î 95%)*	0,4 (-3,7, 4,5)		-3,0 (-6,7, 0,7)		-1,4 (-4,1, 1,4)	
Fără date virusologice la fereastra din săptămâna 48 (%)	12 (4,2)	12 (4,2)	18 (5,8)	11 (3,6)	30 (5,1)	23 (3,9)
Motive						
Înteruperea participării/medicației din studiu din cauza evenimentelor adverse sau decesului (%)	8 (2,8)	2 (0,7)	11 (3,6)	5 (1,6)	19 (3,2)	7 (1,2)
Înteruperea participării/medicației din studiu din alte motive (%)	4 (1,4)	10 (3,5)	7 (2,3)	6 (1,9)	11 (1,9)	16 (2,7)
Pacienți cu date lipsă în timpul ferestrei, dar rămași în studiu (%)	0	0	0	0	0	0

* Ajustată pentru factorii de stratificare inițiali.

[†] Include subiecți care au întrerupt tratamentul din cauza lipsei eficacității, care au întrerupt tratamentul fără să fi obținut supresia virusologică.

N = numărul de subiecți din fiecare grup de tratament, Î = interval de încredere, TARC = tratamentul antiviral curent.

Tabelul 5 Proporția subiecților cu ARN HIV-1 plasmatic ≥ 50 copii/ml la săptămâna 48, în funcție de principalii factori de stratificare inițiali (rezultate Snapshot).

Factori inițiali	Date cumulate din studiile FLAIR și ATLAS	
	Cabotegravir +RPV N=591	TARC N=591 n/N (%)

		n/N (%)	
CD4+ la momentul inițial (celule/mm³)	<350	0/42	2/54 (3,7)
	≥350 până la <500	5/120 (4,2)	0/117
	≥500	6/429 (1,4)	8/420 (1,9)
Sex	Masculin	6/429 (1,4)	9/423 (2,1)
	Feminin	5/162 (3,1)	1/168 (0,6)
Rasa	Caucasiană	9/430 (2,1)	7/408 (1,7)
	Africană/ afro-americană	2/109 (1,8)	3/133 (2,3)
	Asiatică/altele	0/52	0/48
IMC	<30 kg/m ²	6/491 (1,2)	8/488 (1,6)
	≥30 kg/m ²	5/100 (5,0)	2/103 (1,9)
Vârstă (ani)	<50	9/492 (1,8)	8/466 (1,7)
	≥50	2/99 (2,0)	2/125 (1,6)
Terapia antivirală inițială la momentul randomizării	IP	1/51 (2,0)	0/54
	IIN	6/385 (1,6)	9/382 (2,4)
	INNRT	4/155 (2,6)	1/155 (0,6)

IMC= indicele masei corporale

IP= inhibitor al proteazei

IIN= inhibitor al integrazei

INNRT= inhibitor non-nucleozidic al revers transcriptazei

În ambele studii, FLAIR și ATLAS, diferențele între tratamente raportat la caracteristicile inițiale (număr de CD4+, sex, rasă, IMC, vârstă, clasa celui de-al treilea medicament din regimul de tratament inițial) au fost comparabile.

Săptămâna 96 din studiul FLAIR

În cadrul studiului FLAIR, rezultatele înregistrate la 96 săptămâni au fost consecvente cu cele observate la săptămâna 48. Proporția subiecților cu valori plasmatice ale ARN HIV-1 ≥ 50 c/ml din brațul de tratament cu cabotegravir și rilpivirină (n=283) și din cel cu TARC (n=283) a fost de 3,2% și, respectiv, de 3,2% (diferența ajustată între tratamente pentru cabotegravir plus rilpivirină comparativ la TARC [0,0; ÎI 95%: -2,9, 2,9]). Proporția subiecților cu valori plasmatice ale ARN HIV-1 <50 c/ml din brațul de tratament cu cabotegravir și rilpivirină și din cel cu TARC a fost de 87% și, respectiv, de 89% (diferența ajustată între tratamente pentru cabotegravir plus rilpivirină față de TARC [-2,8; ÎI 95%: -8,2, 2,5]).

Săptămâna 124 din studiul FLAIR – tratament Direct Injectabil comparativ cu Tratament Preliminar Oral

În cadrul studiului FLAIR s-a efectuat o evaluare a siguranței și eficacității la săptămâna 124 în cazul pacienților care au optat pentru trecerea (în săptămâna 100) de la tratamentul cu abacavir/dolutegravir/lamivudină la cel cu cabotegravir și rilpivirină în faza de extensie. Subiecților li s-a oferit opțiunea de a realiza această trecere cu sau fără o fază de tratament preliminar pe cale orală, prin crearea unui grup cu tratament preliminar oral (TPO) (n=121) și a unui grup cu tratament direct injectabil (TDI) (n=111).

În săptămâna 124, proporția subiecților cu ARN HIV-1 ≥ 50 copii/ml a fost de 0,8% și de 0,9% pentru pacienții din grupul cu tratament preliminar pe cale orală și, respectiv, din cel cu tratament direct injectabil. Ratele de supresie virusologică (ARN HIV-1 < 50 c/ml) în grupul cu TPO (93,4%) și grupul cu TDI (99,1%) au fost similare.

Schema de administrare o dată la 2 luni

Pacienții cu supresie virusologică (stabili sub terapia ARV anterioară timp de minimum 6 luni)

Eficacitatea și siguranța cabotegravir sub formă de injecții administrate la fiecare 2 luni a fost evaluată în cadrul unui studiu de fază IIIb randomizat, multicentric, cu brațe paralele, deschis, de evaluare a non-inferiorității, ATLAS-2M (207966). Analiza primară a fost realizată după efectuarea vizitei din săptămâna 48 de către toți subiecții sau după întreruperea prematură a participării la studiu.

În studiul ATLAS-2M, 1045 de subiecți cu infecție cu HIV-1, tratați anterior cu TAR, cu supresie virusologică, au fost randomizați (1:1) și li s-a administrat regimul de tratament injectabil cu cabotegravir și rilpivirină fie la interval de 2 luni, fie lunar. Subiecții care administrau un alt tratament decât cu cabotegravir/rilpivirină la momentul inițial au urmat un regim de tratament preliminar pe cale orală, constând într-un comprimat de 30 mg cabotegravir și un comprimat de 25 mg rilpivirină, administrate zilnic pe o perioadă de cel puțin 4 săptămâni. Subiecții randomizați pentru a li se administra lunar injecții cu cabotegravir (luna 1: injecție în doză de 600 mg, începând cu luna a 2-a: injecții în doză de 400 mg) și cu rilpivirină (luna 1: injecție în doză de 900 mg, începând cu luna a 2-a: injecții în doză de 600 mg) au continuat tratamentul timp de încă 44 săptămâni. Subiecții randomizați pentru a li se administra la interval de 2 luni injecții cu cabotegravir (injecții în doză de 600 mg în lunile 1, 2, 4 și apoi la fiecare 2 luni) și cu rilpivirină (injecții în doză de 900 mg în lunile 1, 2, 4 și ulterior la interval de 2 luni) au continuat tratamentul timp de încă 44 săptămâni. Înainte de randomizare, 63%, 13% și 24% dintre subiecți au fost tratați cu cabotegravir plus rilpivirină timp de 0 săptămâni, timp de 1 până la 24 săptămâni și, respectiv, timp de peste 24 săptămâni.

La momentul inițial, vârsta medie a subiecților a fost de 42 de ani, 27% subiecți au fost de sex feminin, 27% de altă rasă decât caucaziană, 4% au avut vârsta ≥ 65 ani și 6% au avut un număr de CD4+ sub 350 celule pe mm^3 ; aceste caracteristici au fost similare între brațele de tratament. Criteriul principal de evaluare în studiul ATLAS-2M a fost proporția subiecților cu valori ale ARN HIV-1 plasmatice ≥ 50 copii/ml la săptămâna 48 (algoritm snapshot pentru populația ITT-E).

În studiul ATLAS-2M, tratamentul cu cabotegravir și rilpivirină administrat la interval de 2 luni s-a dovedit non-inferior tratamentului cu cabotegravir și rilpivirină administrat lunar la proporția de subiecți cu valori ale ARN HIV-1 plasmatice ≥ 50 c/ml (1,7% și, respectiv, 1,0%) la săptămâna 48. Diferența ajustată dintre tratamentul cu cabotegravir și rilpivirină administrat la fiecare 2 luni și același tratament administrat lunar (0,8; ÎI 95%: -0,6, 2,2) a îndeplinit criteriul de non-inferioritate (limită superioară a ÎI 95% sub 4%).

Tabelul 6 Rezultatele virusologice ale tratamentului randomizat în studiul ATLAS-2M, la săptămâna 48 (analiză Snapshot)

	Schema de administrare la 2 luni (Q8W)	Schema de administrare lunară (Q4W)
	N=522 (%)	N=523 (%)
ARN HIV-1 ≥ 50 copii/mL[†] (%)	9 (1,7)	5 (1,0)
Diferența între tratamente % (ÎI 95%)*	0,8 (-0,6, 2,2)	
ARN HIV-1 < 50 copii/ml (%)	492 (94,3)	489 (93,5)
Diferența între tratamente % (ÎI 95%)*	0,8 (-2,1, 3,7)	

Fără date virusologice la fereastra din săptămâna 48	21 (4,0)	29 (5,5)
Motive:		
Întreruperea participării la studiu din cauza EA sau decesului (%)	9 (1,7)	13 (2,5)
Întreruperea participării la studiu din alte motive (%)	12 (2,3)	16 (3,1)
Rămași în studiu, dar cu date lipsă în timpul ferestrei (%)	0	0

* Ajustată pentru factorii de stratificare inițiali.

† Include subiecți care au întrerupt tratamentul din cauza lipsei eficacității, care au întrerupt tratamentul fără să fi obținut supresia virusologică.

N = numărul de subiecți din fiecare grup de tratament, Î = interval de încredere, TARC = tratamentul antiviral curent.

Tabelul 7 Proportia subiecților cu ARN HIV-1 plasmatic ≥ 50 copii/ml la săptămâna 48, în funcție de principalii factori de stratificare inițiali (rezultate Snapshot).

Factori inițiali		Număr de subiecți cu ARN HIV-1 ≥ 50 c/ml/totalul subiecților evaluați (%)	
		Schema de administrare la 2 luni (Q8W)	Schema de administrare lunară (Q4W)
Număr inițial de celule CD4+ (celule/mm ³)	<350	1/ 35 (2,9)	1/ 27 (3,7)
	350 până la <500	1/ 96 (1,0)	0/ 89
	≥ 500	7/391 (1,8)	4/407 (1,0)
Sex	Masculin	4/385 (1,0)	5/380 (1,3)
	Feminin	5/137 (3,5)	0/143
Rasa	Caucasiană	5/370 (1,4)	5/393 (1,3)
	Non-caucasiană	4/152 (2,6)	0/130
	Africană/ afro-americană	4/101 (4,0)	0/ 90
	Non-negroidă/afro-americană	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)
Vârstă (ani)	<35	4/137 (2,9)	1/145 (0,7)
	35 până la <50	3/242 (1,2)	2/239 (0,8)

Factori inițiali		Număr de subiecți cu ARN HIV-1 ≥ 50 c/ml/totalul subiecților evaluați (%)	
		Schema de administrare la 2 luni (Q8W)	Schema de administrare lunară (Q4W)
	≥ 50	2/143 (1,4)	2/139 (1,4)
Expunere anterioară la CAB/RPV	None	5/327 (1,5)	5/327 (1,5)
	1-24 săptămâni	3/69 (4,3)	0/68
	>24 săptămâni	1/126 (0,8)	0/128

IMC=indicele masei corporale

În studiul ATLAS-2M, diferențele dintre tratament pentru criteriul principal de evaluare în funcție de caracteristicile inițiale (număr de limfocite CD4+, sex, rasă, IMC, vârstă și expunere anterioară la cabotegravir/rilpivirină) nu au fost semnificative clinic.

Rezultatele privind eficacitatea în săptămâna 96 sunt în concordanță cu rezultatele criteriului principal din săptămâna 48. Tratamentul cu cabotegravir plus injecțiile cu rilpivirină administrat la interval de 2 luni este non-inferior tratamentului cu cabotegravir și rilpivirină administrat lunar. La săptămâna 96, procentele de subiecți cu valori ale ARN HIV-1 plasmatic ≥ 50 c/ml cărora li s-a administrat cabotegravir plus rilpivirină la interval de 2 luni ($n=522$) și cabotegravir plus rilpivirină administrat lunar ($n=523$) au fost de 2,1% și, respectiv, 1,1% (diferența ajustată dintre tratamentul cu cabotegravir plus rilpivirină administrat la interval de 2 luni și tratamentul administrat lunar [1,0; 95% ÎI: -0,6, 2,5]). La săptămâna 96, procentele de subiecți cu valori ale ARN HIV-1 plasmatic < 50 c/ml cărora li s-a administrat cabotegravir plus rilpivirină la interval de 2 luni și cabotegravir plus rilpivirină administrat lunar au fost de 91%, respectiv, 90,2% (diferența ajustată dintre tratamentul cu cabotegravir plus rilpivirină administrat la interval de 2 luni și tratamentul administrat lunar [0,8; 95% ÎI: -2,8, 4,3]).

Rezultatele privind eficacitatea în săptămâna 152 sunt în concordanță cu rezultatele criteriului principal din săptămâna 48 și săptămâna 96. Tratamentul cu cabotegravir plus injecțiile cu rilpivirină administrat la interval de 2 luni este non-inferior tratamentului cu cabotegravir și rilpivirină administrat lunar. Într-o analiză ITT la săptămâna 152, procentele de subiecți cu valori ale ARN HIV-1 plasmatic ≥ 50 c/ml cărora li s-a administrat cabotegravir plus rilpivirină la interval de 2 luni ($n=522$) și cabotegravir plus rilpivirină administrat lunar ($n=523$) au fost de 2,7% și, respectiv, 1,0% (diferența ajustată dintre tratamentul cu cabotegravir plus rilpivirină administrat la interval de 2 luni și tratamentul administrat lunar [1,7; ÎI 95%: 0,1, 3,3]). Într-o analiză ITT la săptămâna 152, procentele de subiecți cu valori ale ARN HIV-1 plasmatic < 50 c/ml cărora li s-a administrat cabotegravir plus rilpivirină la interval de 2 luni și cabotegravir plus rilpivirină administrat lunar au fost de 87% și, respectiv, 86% (diferența ajustată dintre tratamentul cu cabotegravir plus rilpivirină administrat la interval de 2 luni și tratamentul administrat lunar [1,5; ÎI 95%: -2,6, 5,6]).

Analiza post-hoc

Analize multivariabile ale datelor cumulate din studiile de fază 3 (ATLAS până la 96 săptămâni, FLAIR până la 124 săptămâni și ATLAS-2M până la 152 săptămâni), au examinat influența diversilor factori cu privire la riscul de EVC. Analiza factorilor inițiali (AFI) a examinat caracteristicile virale inițiale și caracteristicile pacienților și regimul de administrare; și analiza multivariabilă (AMV) a inclus factorii inițiali și a încorporat concentrațiile plasmatice de medicament predictive după momentul inițial, asupra EVC utilizându-se o metodă de modelare prin regresie cu o procedură de

selecție variabilă. Astfel, la un total de 4291 persoane-ani, rata neajustată a incidenței EVC a fost de 0,54 la 100 persoane-ani; au fost raportate 23 de EVC (1,4% din 1651 persoane din aceste studii).

AFI a demonstrat că mutațiile rezistente la rilpivirină (raportul ratei de incidență RRI=21,65, $p<0,0001$), subtipul HIV-1 A6/A1 (RRI=12,87, $p<0,0001$) și indicele de masă corporală (RRI=1,09 la 1 unitate de creștere, $p=0,04$; RRI=3,97 pentru $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, $p=0,01$) au fost asociate cu EVC. Alte variabile precum administrarea la 8 săptămâni (Q8W) sau la 4 săptămâni (Q4W), sexul feminin sau mutații rezistente la CAB/INSTI, nu au fost corelate semnificativ cu EVC. Prezența simultană a cel puțin 2 dintre următorii factori inițiali principali a corelată cu creșterea riscului de EVC: mutațiile rezistente la rilpivirină (MAR-RPV), subtipul HIV-1 A6/A1 sau $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ (vezi Tabelul 8).

Tabelul 8 Rezultatele virusologice în funcție de prezența principalilor factori inițiali reprezentați de mutații rezistente la rilpivirină MAR-RPV, subtipul A6/A1¹ și $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$

Factori inițiali (număr)	Succese virusologice (%) ²	Eșec virusologic confirmat (%) ³
0	844/970 (87,0)	4/970 (0,4)
1	343/404 (84,9)	8/404 (2,0) ⁴
≥ 2	44/57 (77,2)	11/57 (19,3) ⁵
TOTAL (Interval de încredere 95%)	1231/1431 (86,0) (84,1%, 87,8%)	23/1431 (1,6) ⁶ (1,0%, 2,4%)

¹ Clasificare a subtipului A1 sau A6 al HIV-1 bazată pe panelul elaborat de Los Alamos National Library din baza de date cu secvențe HIV (iunie 2020)

² Pe baza algoritmului Snapshot creat de FDA, cu valori ale ARN viral <50 copii/ml, la săptămâna 48 pentru ATLAS, la săptămâna 124 pentru FLAIR, la săptămâna 152 pentru ATLAS-2M.

³ Definit prin două determinări consecutive indicând ARN HIV ≥ 200 copii/ml.

⁴ Valoarea predictivă pozitivă (VPP) $<2\%$; Valoare predictivă negativă (VPN) 98,5%; sensibilitate de 34,8%; specificitate de 71,9%

⁵ VPP de 19,3%; VPN de 99,1%; sensibilitate de 47,8%; specificitate de 96,7%

⁶ Set de date de analiză cu toate covariabilele care nu lipsesc pentru factorii inițiali (dintr-un total de 1651 persoane)

La pacienții cu cel puțin doi dintre acești factori de risc, proporția subiecților care au avut un EVC a fost mai mare decât cea observată la pacienții fără niciun factor de risc sau cu un singur factor de risc, cu EVC identificată la 6/24 pacienți [25,0%, ÎI 95% (9,8%, 46,7%)] tratați cu schema terapeutică cu administrare la interval de 2 luni și 5/33 pacienți [15,2%, ÎI 95% (5,1%, 31,9%)] tratați cu schema terapeutică cu administrare lunară.

Terapia de înlocuire cu administrare pe cale orală cu alte TAR

Într-o retrospectivă a datelor clinice de siguranță cumulate din 3 studii clinice (FLAIR, ATLAS-2M și LATTE-2/studiul 200056), au fost incluși 29 subiecți cărora li s-a administrat pe cale orală pentru o durată medie de 59 zile (a 25-a și a 75-a percentilă 53-135) terapie de înlocuire cu TAR, altul decât cabotegravir plus rilpivirină (terapie alternativă de înlocuire cu administrare pe cale orală) în timpul tratamentului cu cabotegravir plus rilpivirină cu acțiune prelungită (AP) sub formă de injecții intramusculare (IM). Vârsta medie a subiecților a fost de 32 ani, 14% au fost de sex feminin, 31% au fost de altă rasă decât caucaziană, 97% au utilizat un tratament pe bază de inhibitor de integrază (INI) ca tratament alternativ de înlocuire cu administrare orală, 41% au utilizat un INNRT ca parte a regimului lor alternativ de înlocuire cu administrare pe cale orală (inclusiv rilpivirina în 11/12 cazuri), iar 62% au utilizat un INRT. Trei subiecți s-au retras în timpul terapiei de înlocuire cu administrare pe cale orală sau la scurt timp după terapia de înlocuire cu administrare pe cale orală, din motive care nu erau de siguranță. Majoritatea subiecților ($\geq 96\%$) au menținut supresia virusologică (ARN HIV-1 plasmatic $<50 \text{ c/ml}$). În timpul terapiei alternative de înlocuire cu administrare pe cale orală și în

timpul perioadei de după terapia alternativă de înlocuire cu administrare pe cale orală (până la 2 injecții cu cabotegravir plus rilpivirină după terapia de înlocuire cu administrare pe cale orală), nu au fost observate cazuri de EVC (ARN HIV-1 plasmatic ≥ 200 c/ml).

Copii și adolescenți

Siguranța, tolerabilitatea și farmacocinetica (FC) cabotegravirului injectabil cu acțiune prelungită în asociere cu rilpivirina cu acțiune prelungită la adolescenți a fost evaluată într-un studiu de fază I/II multicentric, deschis, necomparativ, MOCHA (IMPAACT 2017).

În Cohorta 2 a acestui studiu, 144 de adolescenți cu supresie virusologică și-au întrerupt regimul TARC anterior studiului și au primit cabotegravir 30 mg comprimate și rilpivirină 25 mg comprimate o dată pe zi timp de cel puțin 4 săptămâni, urmate de injecții intramusculare de cabotegravir la fiecare 2 luni (lunile 1 și 2: 600 mg, apoi 600 mg la fiecare 2 luni) și de injecții intramusculare de rilpivirină (lunile 1 și 2: 900 mg, apoi 900 mg la fiecare 2 luni).

La momentul inițial, vârsta medie a participanților a fost de 15 ani, greutatea medie a fost de 48,5 kg (interval: 35,2-100,9), IMC-ul mediu a fost de 19,5 kg/m² (interval: 16,0-34,3), 51,4 % au fost femei, 98,6 % nu au fost albi, iar 4 participanți au avut un număr de celule CD4+ mai mic de 350 celule pe mm³.

Activitatea antivirală a fost evaluată ca obiectiv secundar, 139 din cei 144 de participanți (96,5 %) (algoritmul instantaneu) rămânând cu supresie virusologică (valoare plasmatică a ARN HIV-1 <50 c/mL) în Săptămâna 24.

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu cabotegravir comprimate filmate și suspensie injectabilă cu eliberare prelungită la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul infecției cu HIV-1. Vezi pct. 4,2 informații despre utilizarea la populația pediatrică.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Adulți

Farmacocinetica cabotegravir la voluntari sănătoși și la subiecți infectați cu HIV-1 este similară. Gradul de variabilitate FC a cabotegravir este moderat. În studiile de fază I la voluntari sănătoși, coeficientul procentual de variabilitate biologică (CVb%) interindividuală pentru ASC, C_{max}, și C_{tau} a variat între 26 și 34%, iar în studiile efectuate la subiecți infectați cu HIV-1, între 28 și 56%. Variabilitatea intraindividuală (CVw%) este mai scăzută decât variabilitatea interindividuală.

Tabelul 9 Parametrii farmacocinetici după administrarea cabotegravir pe cale orală o dată pe zi la participanți adulți

Faza administrării	Schema de administrare	Media geometrică (a 5-a, a 95-a percentilă) ^a		
		ASC _(0-tau) ^b (μg•oră/ml)	C _{max} (μg/ml)	C _{tau} (μg/ml)
Tratament preliminar pe cale orală ^c	30 mg o dată pe zi	145 (93,5; 224)	8,0 (5,3; 11,9)	4,6 (2,8; 7,5)

^a Valori ale parametrilor farmacocinetici bazate pe estimări individuale post hoc din modelul farmacocinetic aplicat populației tratate cu cabotegravir în studiile cumulate FLAIR și ATLAS (n = 581)

^b tau este intervalul de administrare: 24 ore pentru administrarea pe cale orală

^c Valorile parametrilor farmacocinetici pentru tratamentul preliminar oral reprezintă valori la starea de echilibru.

Absorbție

Cabotegravir este absorbit rapid după administrarea pe cale orală, cu un T_{max} mediu la 3 ore după administrarea dozei de medicament sub formă de comprimate. În contextul administrării o dată pe zi, starea de echilibru farmacocinetic este atinsă în 7 zile.

Cabotegravir poate fi administrat împreună cu sau fără alimente. Alimentele au crescut gradul de absorbție al cabotegravir. Biodisponibilitatea cabotegravir este independentă de conținutul meselor: mesele bogate în grăsimi au crescut valoarea $ASC_{(0-\infty)}$ pentru cabotegravir cu 14% și a C_{max} cu 14% față de administrarea în condiții de repaus alimentar. Aceste creșteri nu sunt semnificative din punct de vedere clinic.

Biodisponibilitatea absolută a cabotegravir nu a fost stabilită.

Distribuție

Cabotegravir se leagă în proporție mare (>99%) de proteinele plasmatice umane conform datelor din studiile *in vitro*. După administrarea comprimatelor, volumul mediu aparent de distribuție (V_z/F) în plasmă al medicamentului administrat pe cale orală a fost de 12,3 l. La om, valoarea estimată a V_c/F pentru cabotegravir în plasmă a fost de 5,27 l și valoarea V_p/F a fost de 2,43 l. Aceste estimări ale volumelor de distribuție, corelate cu un grad înalt de biodisponibilitate prezumat, sugerează o anumită distribuție a cabotegravir în spațiul extracelular.

Cabotegravir este prezent în tractul genital feminin și masculin. Valorile medii ale raportului concentrațiilor în țesutul cervical și vaginal/plasmă au variat între 0,16 și 0,28 iar valorile medii ale raportului concentrațiilor în țesutul rectal/plasmă au fost $\leq 0,08$ după o singură injecție intramusculară (i.m.) în doză de 400 mg, la 4, 8 și 12 săptămâni după administrare.

Cabotegravir este prezent în lichidul cefalorahidian (LCR). La subiecții cu infecție cu HIV-1 tratați cu cabotegravir injectabil în asociere cu rilpivirină injectabilă, raportul concentrațiilor de cabotegravir în LCR/plasmă [valoare mediană (interval)] (n=16) a fost de 0,003 (interval: 0,002 până la 0,004) la o săptămână după atingerea concentrațiilor plasmatice la starea de echilibru de cabotegravir injectabil (Q4W sau Q8W) cu durată lungă de acțiune. În concordanță cu valorile concentrațiilor terapeutice de cabotegravir detectate în LCR, valorile ARN HIV-1 din LCR au fost <50 c/ml la 100% dintre subiecți și <2 c/ml la 15 din 16 (94%) subiecți. La același moment al evaluării, nivelurile ARN HIV-1 în plasmă au fost <50 c/ml la 100% dintre subiecți și <2 c/ml la 12 din 18 (66,7%) subiecți.

In vitro, cabotegravir nu a constituit un substrat pentru polipeptida transportoare de anioni organici (OATP) 1B1, OATP2B1, OATP1B3 sau pentru transportorul cationic organic 1 (OCT1).

Metabolizare

Cabotegravir este în principal metabolizat pe calea UGT1A1 cu o componentă UGT1A9 minoră. Cabotegravir este compusul predominant care circulă în plasmă, reprezentând > 90% din doza totală marcată cu radiocarbon din plasmă. După administrarea pe cale orală la om, cabotegravir este preponderent eliminat prin metabolizare; eliminarea pe cale renală a cabotegravir nemodificat este scăzută (<1% din doza administrată). Patruzeci și șapte la sută din doza totală de cabotegravir administrată oral este excretată în materiile fecale în formă nemodificată. Nu se cunoaște dacă acest lucru este determinat integral sau parțial de substanța activă neabsorbită sau de excreția biliară a conjugatului glucuronidat, care poate fi degradat suplimentar până la formarea compusului părinte în lumenul intestinal. Prezența cabotegravir a fost detectată în probele de bilă din duoden. Metabolitul glucuronoconjugat a fost de asemenea prezent în unele, deși nu în toate probele de bilă din duoden. Douăzeci și șapte la sută din doza totală administrată oral este excretată în urină, în principal sub formă de metabolit glucuronoconjugat (75% din radioactivitate în urină, 20% din doza totală).

Cabotegavir nu este un inhibitor relevant clinic al următoarelor enzime și transportori: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15 și UGT2B17, gp-P, BCRP, pompa de export a sărurilor biliare (BSEP), OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, transportorii polimedica ment și de extruziune a toxinelor (MATE) 1, MATE 2-K, proteina asociată cu rezistența la medicamente (MRP) 2 sau MRP4.

Eliminare

Cabotegavirul are un timp mediu de înjumătățire terminal de 41 ore și un clearance aparent (CL/F) de 0,21 l pe oră.

Polimorfisme

Într-o metaanaliză a studiilor cu subiecți sănătoși și infectați cu HIV, subiecții cu genotipuri UGT1A1 conferind o metabolizare lentă a cabotegavir au prezentat creșteri medii de 1,3 până la 1,5 ori ale valorilor ASC, C_{max} și C_{tau} la starea de echilibru pentru cabotegavir, comparativ cu subiecții cu genotipuri asociate unui metabolism normal pe calea UGT1A1. Aceste diferențe nu sunt considerate semnificative din punct de vedere clinic. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu polimorfisme UGT1A1.

Grupe speciale de pacienți

Sex

Analizele farmacocinetice populaționale nu au evidențiat efecte clinic relevante ale sexului subiecților asupra expunerii la cabotegavir, prin urmare nu este necesară ajustarea dozelor în funcție de sex.

Rasa

Analizele farmacocinetice populaționale nu au evidențiat efecte clinic relevante ale rasei asupra expunerii la cabotegavir, prin urmare nu este necesară ajustarea dozelor în funcție de rasă.

Indicele de masă corporală (IMC)

Analizele farmacocinetice populaționale nu au evidențiat efecte clinic relevante ale IMC asupra expunerii la cabotegavir, prin urmare nu este necesară ajustarea dozelor în funcție de IMC.

Vârstnici

Analiza farmacocineticii cabotegavir la nivelul populației nu a evidențiat efecte relevante clinic ale vârstei asupra expunerii la cabotegavir. Datele farmacocinetice pentru cabotegavir la subiecții cu vârsta >65 ani sunt limitate.

Insuficiență renală

Nu au fost observate diferențe farmacocinetice importante din punct de vedere clinic între subiecții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei cuprins între ≥ 15 și < 30 ml/minut, netratați prin dializă) și subiecții sănătoși din grupul martor corespunzător. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă (care nu sunt dializați). Cabotegavir nu a fost studiat la pacienții dializați.

Insuficiență hepatică

Nu au fost observate diferențe farmacocinetice importante din punct de vedere clinic între subiecții cu insuficiență hepatică moderată și subiecții sănătoși din grupul martor corespunzător. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (scor Child-Pugh A sau B). Efectul insuficienței hepatice severe (scor Child-Pugh C) asupra farmacocineticii cabotegavir nu a fost studiat.

Copii și adolescenți

Simulările farmacocinetice populaționale au arătat că nu există diferențe relevante din punct de vedere clinic la expunere între adolescenții (cu vârsta de cel puțin 12 ani și greutatea de 35 kg sau mai mult) și adulții infectați sau neinfecțați cu HIV-1 din programul de dezvoltare al cabotegravirului. Prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei pentru adolescenții cu greutatea ≥ 35 kg.

Tabelul 10 Parametrii farmacocinetici după administrarea cabotegravir pe cale orală o dată pe zi la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și mai puțin de 18 ani (≥ 35 kg)

Faza administrării	Schema de administrare	Media geometrică (a 5-a, a 95-a percentilă) ^a		
		ASC _(0-tau) ^b ($\mu\text{g}\cdot\text{oră}/\text{ml}$)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	C _{tau} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
Tratament preliminar pe cale orală ^c	30 mg o dată pe zi	203 (136, 320)	11 (7,4, 16,6)	6,4 (4,2, 10,5)

^a Valorile parametrilor farmacocinetici (FC) s-au bazat pe estimările individuale post-hoc din modelele FC populaționale atât la o populație de adolescenți infectați cu HIV-1 (n=147) cu greutatea de 35,2-98,5 kg, cât și la o populație de adolescenți neinfecțați cu HIV-1 (n=62) cu greutatea de 39,9-167 kg.

^b tau este intervalul de administrare: 24 ore pentru administrarea pe cale orală;

^c Valorile parametrilor farmacocinetici pentru tratamentul preliminar oral reprezintă valori la starea de echilibru.

5.3 Date preclinice de siguranță

Carcinogenitate și mutagenitate

Cabotegravir nu s-a dovedit mutagen sau clastogen în cadrul testelor *in vitro* pe culturi de bacterii și celule de mamifere și în cadrul testului micronucleic *in vivo* efectuat la rozătoare. Cabotegravir nu a fost carcinogen în studiile pe termen lung efectuate la șoarece și șobolan.

Studii privind toxicitatea asupra funcției de reproducere

Nu au fost observate efecte asupra fertilității masculine sau feminine la șobolani atunci când li s-au administrat doze orale de cabotegravir de până la 1000 mg/kg și zi (de >20 ori expunerea la om cu doza maximă recomandată).

Într-un studiu privind efectele toxice asupra dezvoltării embrio-fetale nu au fost observate efecte adverse asupra dezvoltării după administrarea orală de cabotegravir la femele de iepure gestante în doze maternotoxice de până la 2000 mg/kg și zi (0,66 ori expunerea la om în cazul administrării DMRO) sau, la femele de șobolan gestante, în doze de până la 1000 mg/kg și zi (>30 ori expunerea la om la administrarea DMRO). La șobolan au fost observate modificări ale creșterii fetale (scăderea greutății corporale) la administrarea unor doze de 1000 mg/kg și zi. Studiile la femele de șobolan gestante au evidențiat traversarea barierei placentare și prezența cabotegravir în țesutul fetoșilor.

În studiile de dezvoltare pre- și postnatală (PPN) la șobolan, cabotegravir a indus în mod reproductibil debutul întârziat al parturii și creșterea numărului de pui născuți morți și a mortalității neonatale la doze de 1000 mg/kg și zi (de >30 de ori expunerea la om la administrarea DMRO). Administrarea unei doze mai mici, de 5 mg/kg și zi (aproximativ de 10 ori mai mari decât expunerea la om la DMRO) de cabotegravir nu s-a asociat cu întârzierea parturii sau cu mortalitate neonatală. În studiile efectuate la iepure și șobolan, nu au fost constatate efecte asupra supraviețuirii atunci când fetoșii au fost extrași prin operație cezariană. Având în vedere rata expunerii, nu se cunoaște relevanța pentru om a acestor rezultate.

Toxicitatea la doze repetate

Efectul tratamentului zilnic pe termen lung cu doze mari de cabotegravir a fost evaluat în studii de evaluare a toxicității la administrarea de doze orale repetate la șobolan (26 săptămâni) și la maimuță (39 săptămâni). Nu au existat efecte adverse asociate cu medicația la șobolanii sau maimuțele cărora li s-a administrat cabotegravir pe cale orală în doze de până la 1000 mg/kg și zi și, respectiv, 500 mg/kg și zi.

Într-un studiu de toxicitate de 14 zile și de 28 zile efectuat pe maimuțe au fost observate efecte gastro-intestinale (pierdere în greutate, emeză, scaune nelegate/apoase și deshidratare moderată până la severă), care au fost determinate de administrarea locală a medicamentului și nu de toxicitate sistemică.

Într-un studiu cu durata de 3 luni efectuat la șobolani, atunci când cabotegravir a fost administrat lunar sub formă de injecții subcutanate (s.c.) (până la 100 mg/kg/doză); lunar sub formă de injecții i.m. (până la 75 mg/kg/doză) sau săptămânal sub formă de injecții s.c. (100 mg/kg/doză), nu au fost observate efecte adverse și nici toxicități noi la nivelul organelor țintă (la expuneri >30 ori decât expunerea la om în cazul administrării DMRO de 400 mg i.m.).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Interiorul comprimatului:

Lactoză monohidrat
Celuloză microscristalină (E460)
Hipromeloză (E464)
Amidonglicolat de sodiu
Stearat de magneziu

Filmul comprimatului

Hipromeloză (E464)
Dioxid de titan (E171)
Macrogol (E1521)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane din PEÎD (polietilenă de înaltă densitate) albe, prevăzute cu capace din polipropilenă cu sistem de închidere securizat pentru copii, sigilate cu folie termosudată cu o față de polietilenă. Fiecare flacon conține 30 de comprimate filmate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H,
3811 LP Amersfoort
Olanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1481/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 17 decembrie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Suspensie injectabilă cu eliberare prelungită

GlaxoSmithKline Manufacturing SpA
Strada Provinciale Asolana, 90
San Polo di Torrile
Parma, 43056
Italia

Comprimare filmate

Glaxo Wellcome, S.A.
Avda. Extremadura, 3
Aranda De Duero
Burgos 09400
Spania

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de

informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**
- **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
DAPP va efectua un studiu prospectiv de cohortă (studiul COMBINE-2) pentru a colecta date de la pacienți pentru a evalua eficacitatea clinică, aderența, durabilitatea și întreruperile tratamentului după inițierea regimului de tratament cu cabotegravir și rilpivirină cu eliberare prelungită. Studiul va monitoriza, de asemenea, rezistența și răspunsul la regimurile antiretrovirale ulterioare în rândul pacienților care au trecut de la regimul cu cabotegravir și rilpivirină cu eliberare prelungită la un alt regim. DAPP va prezenta anual rezultatele intermediare ale studiului și rezultatele finale ale studiului până în septembrie 2026.	Septembrie 2026
DAPP va efectua un studiu de utilizare a medicamentului (SUM) în populația reală, cu durată de cinci ani. Acest studiu observațional de cohortă va avea ca scop o mai bună înțelegere a populației de pacienți cărora li se administrează regimuri care conțin cabotegravir injectabil cu eliberare prelungită și/sau rilpivirină injectabil cu eliberare prelungită în practica clinică uzuală. Studiul va evalua modelele de utilizare, aderența și eficacitatea clinică după punerea pe piață ale acestor regimuri și va monitoriza rezistența în rândul eșecurilor virusologice pentru care sunt disponibile date privind testarea rezistenței. DAPP va prezenta anual rezultatele intermediare ale studiului și rezultatele finale ale SUM până în septembrie 2026.	Septembrie 2026

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE - DOZĂ INJECTABILĂ DE 400 MG****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Vocabria 400 mg suspensie injectabilă cu eliberare prelungită
cabotegravir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține cabotegravir 400 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și: manitol, polisorbat 20, macrogol și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Suspensie injectabilă cu eliberare prelungită

Conținut: 1 flacon

1 adaptor pentru flacon

1 seringă

1 ac pentru injecție

2 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Deschideți aici

Pentru administrare intramusculară

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ**

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H,
3811 LP Amersfoort
Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

EU/1/20/1481/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
NS
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL INTEREDIAR
CARTONUL SUPORT PENTRU DOZA INJECTABILĂ DE 400 MG

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Vocabria 400 mg suspensie injectabilă cu eliberare prelungită
cabotegravir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

2 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Citiți instrucțiunile de utilizare înainte de pregătirea Vocabria
Pentru administrare intramusculară.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU
TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT)
NECESARĂ(E)**

8. DATA DE EXPIRARE

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR
NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE
MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13. SERIA DE FABRICAȚIE

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI - DOZĂ INJECTABILĂ DE 400 MG

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Vocabria 400 mg suspensie injectabilă cu eliberare prelungită
cabotegravir
i.m.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

2 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE - DOZĂ INJECTABILĂ DE 600 MG****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Vocabria 600 mg suspensie injectabilă cu eliberare prelungită
cabotegravir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține cabotegravir 600 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și: manitol, polisorbat 20, macrogol și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Suspensie injectabilă cu eliberare prelungită

Conținut: 1 flacon

1 adaptor pentru flacon

1 seringă

1 ac pentru injecție

3 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Deschideți aici

Pentru administrare intramusculară

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ**

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H,
3811 LP Amersfoort
Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

EU/1/20/1481/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
NS
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL INTEREDIAR
CARTONUL DE SUPORT PENTRU DOZA INJECTABILĂ DE 600 MG

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Vocabria 600 mg suspensie injectabilă cu eliberare prelungită
cabotegravir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

3 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Citiți instrucțiunile de utilizare înainte de pregătirea Vocabria
Pentru administrare intramusculară.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU
TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT)
NECESARĂ(E)**

8. DATA DE EXPIRARE

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR
NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE
MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13. SERIA DE FABRICAȚIE

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI - DOZĂ INJECTABILĂ DE 600 MG

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Vocabria 600 mg suspensie injectabilă cu eliberare prelungită
cabotegravir
i.m.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

3 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE - COMPRIMATE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Vocabria 30 mg comprimate filmate
cabotegravir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține cabotegravir 30 mg (sub formă de sodiu).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat (vezi prospectul din ambalaj)

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H,
3811 LP Amersfoort
Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1481/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

vocabria

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
NS
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**ETICHETA FLACONULUI - COMPRIMATE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Vocabria 30 mg comprimate filmate
cabotegravir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține cabotegravir 30 mg (sub formă de sodiu).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

30 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

ViiV Healthcare BV

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

EU/1/20/1481/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE
--

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

B. PROSPECTUL

Prospect: Instrucțiuni pentru pacient

Vocabria 400 mg suspensie injectabilă cu eliberare prelungită cabotegravir

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Vocabria și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Vocabria
3. Cum se administrează injecțiile cu Vocabria
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Vocabria
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Vocabria și pentru ce se utilizează

Vocabria injectabil conține substanța activă cabotegravir. Cabotegravir aparține unui grup de medicamente antiretrovirale denumite *inhibitori de integrază (IIN)*.

Vocabria injectabil este utilizat pentru tratarea infecției cu HIV (virusul imunodeficienței umane) la adulți și adolescenți (cu vârsta de cel puțin 12 ani și o greutate de cel puțin 35 kg), cărora li se mai administrează un alt medicament antiretroviral denumit rilpivirină și a căror infecție cu HIV-1 este menținută sub control.

Vocabria injectabil nu vindecă infecția cu HIV; acesta menține cantitatea de virus din organismul dumneavoastră la un nivel scăzut. Acest lucru ajută la menținerea numărului de celule CD4 în organism la valori adecvate. Celulele CD4 sunt un tip de celule albe sanguine cu rol important în organism deoarece îl ajută pe acesta să lupte împotriva infecțiilor.

Vocabria injectabil se administrează întotdeauna în combinație cu o altă injecție cu un medicament antiretroviral denumit *rilpivirină injectabilă*. Consultați prospectul pentru rilpivirină pentru a afla informații despre acest medicament.

2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Vocabria

Nu trebuie să vi se administreze Vocabria injectabil:

- dacă ați suferit vreodată o erupție pe piele severă, descuamarea pielii, apariția de vezicule și/sau sau răni la nivelul gurii.

- dacă sunteți **alergic** (*hipersensibil*) la cabotegravir sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
 - dacă luați oricare dintre aceste medicamente care pot afecta modul în care acționează Vocabria:
 - **carbamazepină, oxcarbazepină, fenitoină, fenobarbital** (medicamente pentru tratarea epilepsiei și prevenirea crizelor epileptice).
 - **rifampicină sau rifapentină** (medicamente pentru tratarea unor infecții bacteriene precum tuberculoza).
- ➔ Dacă credeți că această situație este valabilă în cazul dumneavoastră, **informați-l pe medicul dumneavoastră.**

Atenționări și precauții

Reacție cutanată severă:

Reacțiile pe piele grave, sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică, au fost raportate foarte rar în asociere cu Vocabria. Opriți utilizarea Vocabria și solicitați imediat asistență medicală dacă observați oricare dintre simptomele asociate acestor reacții pe piele grave.

➔ **Citiți informațiile** din „Reacții adverse posibile” de la pct. 4 al acestui prospect.

Reacții alergice

Vocabria conține cabotegravir, care este un inhibitor de integrază. Inhibitorii de integrază, inclusiv cabotegravir pot cauza o reacție alergică gravă denumită *reacție de hipersensibilitate*. Trebuie să fiți informat asupra semnelor și simptomelor importante care pot apărea în timp ce vi se administrează Vocabria.

➔ **Citiți informațiile** de la punctul 4 din acest prospect.

Probleme hepatice, inclusiv hepatita B și/sau C

Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți sau ați avut probleme hepatice, inclusiv hepatita B și/sau C. Medicul dumneavoastră va evalua cât de severă este boala dumneavoastră înainte de a decide dacă puteți lua Vocabria.

Simptome importante pe care trebuie să le aveți în vedere

La unele persoane tratate cu medicamente împotriva infecției cu HIV pot apărea alte afecțiuni, care pot fi grave.

Trebuie să știți care sunt semnele și simptomele importante pe care trebuie să le aveți în vedere în timpul tratamentului cu Vocabria. Printre acestea se numără:

- simptome de infecții
- simptome ale afectării hepatice.

➔ **Citiți informațiile** de la punctul 4 din acest prospect (“Reacții adverse posibile”).

Dacă aveți orice fel de simptome de infecție sau afectare hepatică:

➔ **Informați-l imediat pe medicul dumneavoastră.** Nu luați alte medicamente împotriva infecției fără recomandarea medicului dumneavoastră.

Programările periodice sunt importante.

Este important **să vă prezentați la vizitele programate** pentru a administra injecția cu Vocabria, pentru a vi se menține sub control infecția cu HIV și a se preveni agravarea afecțiunii dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă intenționați să întrerupeți tratamentul. Dacă este prea târziu pentru a vi se administra injecția cu Vocabria sau dacă nu vi se mai administrează Vocabria, va trebui

să luați alte medicamente utilizate în tratamentul infecției cu HIV pentru a reduce riscul de apariție a rezistenței virale.

Vocabria injectabil este un medicament cu durată lungă de acțiune. Dacă întrerupeți tratamentul, în organismul dumneavoastră pot rămâne concentrații mici de cabotegravir (substanța activă din Vocabria) timp de până la 12 luni sau mai mult după administrarea ultimei injecții. Aceste concentrații mici de cabotegravir nu vă vor proteja împotriva virusului și acesta poate deveni rezistent. Trebuie să începeți un alt tratament pentru HIV în cel mult o lună de la ultima dumneavoastră injecție cu Vocabria, dacă vi se administrează injecțiile lunar, și în cel mult două luni de la ultima injecție cu Vocabria, dacă vi se administrează injecțiile o dată la două luni.

Copii și adolescenți

Acest medicament nu este destinat utilizării la copii vârsta mai mică de 12 ani sau adolescenți care cântăresc mai puțin de 35 kg, deoarece nu a fost studiat la această categorie de pacienți.

Vocabria injectabil împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau este posibil să luați alte medicamente, inclusiv alte medicamente pe care le-ați cumpărat fără prescripție medicală.

Vocabria nu trebuie administrat împreună cu anumite medicamente. (vezi „Nu trebuie să vi se administreze Vocabria injectabil” de la punctul 2 anterior).

Unele medicamente pot influența modul în care acționează Vocabria sau vă pot crește probabilitatea de apariție a **reacțiilor adverse**. De asemenea, Vocabria poate influența modul în care acționează alte medicamente.

Spuneți-i medicului dumneavoastră dacă luați:

- **rifabutină** (utilizată pentru tratarea unor infecții bacteriene precum tuberculoza).
- ➔ **Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului** dacă luați acest medicament. Medicul dumneavoastră poate decide că aveți nevoie de controale suplimentare.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă:

➔ **Discutați cu medicul dumneavoastră** înainte de a vi se administra o injecție cu Vocabria.

Sarcină

- **Tratamentul cu Vocabria nu este recomandat în timpul sarcinii.** Dacă este necesar, medicul dumneavoastră va analiza beneficiile pentru dumneavoastră și riscul la care este expus copilul dumneavoastră prin administrarea injecțiilor cu Vocabria în timpul sarcinii. Dacă intenționați să rămâneți gravidă, **discutați mai înainte cu medicul dumneavoastră.**
- Dacă ați rămas gravidă, nu încetați să vă mai prezentați la programările pentru administrarea injecției cu Vocabria fără a vă consulta cu medicul dumneavoastră.

Alăptarea

Alăptarea **nu este recomandată** la femeile care sunt în evidență cu HIV, deoarece infecția cu HIV se poate transmite la sugar prin laptele matern.

Nu se cunoaște dacă substanțele din compoziția Vocabria pot trece în laptele matern. Cu toate acestea, este posibil ca medicamentul cabotegravir să treacă totuși în laptele matern timp de până la 12 luni după ultima injecție cu Vocabria.

Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, **trebuie să discutați cu** medicul dumneavoastră **cât mai curând posibil**.

Conducerea și folosirea utilajelor

Vocabria vă poate cauza stări de amețală sau poate avea alte reacții adverse care să vă diminueze atenția.

➔ **Nu conduceți vehicule sau folosiți utilaje** decât dacă sunteți sigur că nu sunteți afectat.

3. Cum se administrează injecțiile cu Vocabria

Vi se va administra Vocabria **sub forma unei injecții**, fie o dată pe lună, fie o dată la 2 luni, împreună cu o altă injecție dintr-un alt medicament denumit rilpivirină. Medicul dumneavoastră vă va spune care este programul de administrare.

O asistentă medicală sau un medic vă va administra Vocabria printr-o injecție în mușchiul unei fese (*injecție intramusculară sau i.m.*).

- **Atunci când începeți pentru prima dată tratamentul** cu Vocabria, puteți decide împreună cu medicul dumneavoastră să începeți tratamentul prin administrarea de comprimate de cabotegravir sau să începeți tratamentul direct cu o injecție de Vocabria: Dacă decideți să începeți tratamentul prin administrarea de comprimate, medicul dumneavoastră vă va spune:
 - să luați un comprimat de Vocabria de 30 mg și un comprimat de rilpivirină de 25 mg, o dată pe zi, timp de aproximativ **o lună**
 - după aceea vi se vor administra injecții **lunare sau la interval de 2 luni**.

Această primă lună în care luați comprimate de Vocabria și rilpivirină este denumită perioadă **de tratament preliminar** oral. Ea permite medicului dumneavoastră să evalueze dacă este adecvat să înceapă administrarea injecțiilor.

Programul injecțiilor în cazul regimului de administrare lunară

	Momentul administrării	
Medicamentul administrat	Prima injecție	Începând cu a doua injecție, în fiecare lună
Vocabria	doză de 600 mg sub formă de injecție	doză de 400 mg sub formă de injecție, lunar
Rilpivirină	doză de 900 mg sub formă de injecție	doză de 600 mg sub formă de injecție, lunar

Programul injecțiilor în cazul regimului de administrare la interval de 2 luni

Medicamentul administrat	Momentul administrării
--------------------------	------------------------

	Prima și a doua injecție, la interval de o lună una de cealaltă	Începând cu a treia injecție, la fiecare două luni
Vocabria	600 mg sub formă de injecție	600 mg sub formă de injecție la fiecare 2 luni
Rilpivirină	900 mg sub formă de injecție	900 mg sub formă de injecție la fiecare 2 luni

Dacă omiteți administrarea unei injecții cu Vocabria

➔ **Contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră** pentru a face o nouă programare.

Este important să vă prezentați la vizitele periodice programate pentru a administra injecția, pentru a vi se menține sub control infecția cu HIV și a se preveni agravarea afecțiunii dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă intenționați să întrerupeți tratamentul.

Discutați cu medicul dumneavoastră dacă credeți că nu vă puteți prezenta pentru a vi se administra injecția cu Vocabria la momentul obișnuit. Medicul dumneavoastră vă va recomanda să luați în loc comprimate de Vocabria sau alt tratament HIV, până va fi posibil să vi se administreze din nou injecția cu Vocabria.

Dacă vi se administrează mai mult Vocabria injectabil decât trebuie

Acest medicament vi se va administra de către un medic sau o asistentă medicală, prin urmare este puțin probabil să vi se administreze o cantitate prea mare. Dacă aveți îngrijorări, discutați cu medicul sau cu asistenta medicală.

Nu întrerupeți tratamentul cu Vocabria injectabil fără recomandarea medicului dumneavoastră.

Trebuie să continuați tratamentul cu Vocabria injectabil atât timp cât vă recomandă medicul dumneavoastră. Nu opriți tratamentul decât dacă vă spune medicul dumneavoastră. Dacă îl întrerupeți, medicul dumneavoastră trebuie să înceapă să vă trateze cu un alt medicament pentru HIV în cel mult o lună de la ultima dumneavoastră injecție cu Vocabria, dacă vi se administrează injecțiile lunar, și în cel mult două luni de la ultima injecție cu Vocabria, dacă vi se administrează injecțiile o dată la două luni, pentru a vă reduce riscul apariției rezistenței virale.

Dacă aveți întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Opriți utilizarea Vocabria și solicitați imediat asistență medicală dacă observați oricare dintre următoarele simptome:

- pete roșiatice plate, în formă de țintă sau circulare pe partea superioară a corpului, adesea cu vezicule în centru, descuamarea pielii, ulceratii ale gurii, gâtului, nasului, organelor genitale și ochilor. Aceste erupții pe piele grave pot fi precedate de febră și simptome asemănătoare gripei (sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică). Aceste reacții pe piele grave sunt foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 de persoane)

Reacții alergice

Vocabria conține cabotegravir, care este un inhibitor de integrază. Inhibitorii de integrază, inclusiv cabotegravir pot cauza o reacție alergică gravă denumită reacție de hipersensibilitate.

Dacă prezentați următoarele simptome:

- reacție la nivelul pielii (*erupție pe piele, urticarie*)
- temperatură mare (*febră*)
- lipsă de energie (*oboseală*)
- umflare, uneori a feței sau gurii (*angioedem*), cauzând dificultăți la respirație
- dureri musculare sau articulare

➔ **Mergeți imediat la medic.** Medicul dumneavoastră poate decide să vă efectueze analize de ficat, rinichi sau de sânge și vă poate recomanda să întrerupeți tratamentul cu Vocabria.

Reacții adverse foarte frecvente

Acestea pot afecta **mai mult de 1 din 10** persoane:

- durere de cap
- reacții la locul injectării. În studiile clinice, acestea au fost în general ușoare până la moderate și frecvența lor s-a diminuat în timp. Simptomele pot include:
 - foarte frecvente: durere (care rar poate fi însoțită de dificultăți temporare ale mersului) și disconfort, apariția unei mase sau a unui nodul de consistență dură
 - frecvente: roșeață, mâncărime, umflătură, căldură, învinețire (care poate include modificarea culorii pielii sau o acumulare de sânge sub piele
 - mai puțin frecvente: amorțeală, sângerare minoră, un abces (colecție de puroi) sau celulită (căldură, umflare sau înroșire).
- senzație de căldură (*febră*), care poate să apară în decurs de o săptămână după injectări.

Reacții adverse frecvente

Acestea pot afecta **mai puțin de 1 din 10** persoane:

- depresie
- anxietate
- vise anormale
- dificultate de a dormi (*insomnie*)
- amețeli
- senzație de rău (*greață*)
- vărsături
- durere de stomac (*durere abdominală*)
- eliminare de gaze intestinale (*flatulență*)
- diaree
- erupție cutanată tranzitorie
- dureri musculare (*mialgie*)
- lipsa energiei (*oboseală*)
- senzație de slăbiciune (*astenie*)
- stare generală de rău
- creștere în greutate.

Reacții adverse mai puțin frecvente

Acestea pot afecta **până la 1 din 100** persoane:

- tentativă de sinucidere sau gânduri de sinucidere (în special la pacienți care au avut anterior depresie sau probleme de sănătate mintală)
- reacție alergică (*hipersensibilitate*)
- mâncărime (*urticarie*)
- umflare, uneori a feței sau a gurii (*angioedem*), care provoacă dificultăți la respirație

- senzație de somn (*somnolență*)
- senzație de amețelă în timpul sau după efectuarea unei injecții. Aceasta poate duce la leșin
- afectare hepatică (semnele pot include îngălbenire a pielii sau a albului ochilor, pierdere a poftei de mâncare, mâncărimi, sensibilitate la nivelul stomacului, scaune deschise la culoare sau urină neobișnuit de închisă la culoare)
- modificări ale rezultatelor testelor hepatice sanguine (creștere a valorilor *transaminazelor* sau creșterea valorilor *bilirubinei*).

Alte reacții adverse care se pot identifica în analizele de sânge

- creștere a concentrațiilor lipazei (o substanță produsă de către pancreas)

Alte reacții adverse posibile

Persoanele cărora li se administrează terapia cu Vocabria și rilpivirină pentru HIV pot avea alte reacții adverse.

Pancreatită

Dacă prezentați dureri abdominale severe (la nivelul stomacului), acestea pot fi cauzate de o inflamație a pancreasului dumneavoastră (pancreatită).

➔ **Spuneți medicului dumneavoastră**, în special dacă durerea se extinde și se agravează.

Simptome de infecție sau inflamație

Persoanele cu infecție cu HIV în stadiu avansat (SIDA) au sistemul imunitar slăbit și sunt mai susceptibile să dezvolte infecții grave (*infecții oportuniste*). Atunci când încep tratamentul, sistemul lor imunitar devine mai puternic și astfel organismul lor începe să lupte împotriva infecțiilor.

Pot apărea simptome de infecție sau inflamație, cauzate fie:

- de infecții vechi, ascunse, care devin din nou active pe măsură ce organismul luptă împotriva lor
- sistemul imunitar care atacă țesuturile sănătoase ale organismului (*afecțiuni autoimune*)

Simptomele afecțiunilor autoimune pot apărea la multe luni după ce ați început să administrați medicamentul pentru tratarea infecției cu HIV.

Simptomele pot include:

- **slăbiciune** și/sau **durere musculară**
- **durere** sau **umflare** a articulațiilor
- **slăbiciune** apărută mai întâi la nivelul mâinilor și picioarelor, care avansează spre trunchi
- **palpitații** sau **tremurături**
- **hiperactivitate** (agitație și mișcare excesivă).

Dacă aveți orice fel de simptome de infecție:

➔ **Informați-l imediat pe medicul dumneavoastră.** Nu luați alte medicamente împotriva infecției fără recomandarea medicului dumneavoastră.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare menționat în [Anexa](#)**

V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Vocabria

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și pe cutie după „EXP”. Data expirării se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

A nu se congela.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Vocabria

- Substanța activă este cabotegravir.

Fiecare flacon de 2 ml conține cabotegravir 400 mg.

Celelalte componente sunt:

Manitol (E421)

Polisorbat 20 (E432)

Macrogol (E1521)

Apă pentru preparate injectabile

Cum arată Vocabria și conținutul ambalajului

Cabotegravir suspensie injectabilă cu eliberare prelungită se prezintă sub forma unui flacon din sticlă brună cu dop de cauciuc. Ambalajul mai conține și 1 seringă, 1 adaptor pentru flacon și 1 ac pentru injecție.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

ViiV Healthcare BV

Van Asch van Wijckstraat 55H,

3811 LP Amersfoort

Olanda

Fabricant

GlaxoSmithKline Manufacturing SpA

Strada Provinciale Asolana, 90

San Polo di Torrile

Parma, 43056

Italia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

ViiV Healthcare srl/bv

Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Lietuva

ViiV Healthcare BV

Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Česká republika

GlaxoSmithKline, s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf.: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Deutschland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

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

França

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Irlanda

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Nederland

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

Portugalia

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

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Italia

ViiV Healthcare S.r.l
Tel: + 39 (0)45 7741600

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Instrucțiuni de utilizare pentru Vocabria 2 ml, suspensie injectabilă

Informații generale

O doză completă presupune administrarea a două injecții: **VOCABRIA și rilpivirină**

2 ml de cabotegravir și 2 ml de rilpivirină.

Cabotegravirul și rilpivirina sunt suspensii care nu necesită diluare suplimentară sau reconstituire.

Etapele pregătitorii pentru ambele medicamente sunt aceleași. Urmăți cu atenție aceste instrucțiuni atunci când pregătiți suspensia pentru injectare pentru a evita scurgerea.

Cabotegravirul și rilpivirina sunt numai pentru utilizare intramusculară. Ambele injecții trebuie administrate în zone ale mușchiului gluteal.

Notă: Se recomandă administrarea în zona ventrogluteală. **Ordinea administrării nu este importantă.**



Informații privind păstrarea

• Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

A nu se congela.

Fiecare cutie conține:

- 1 flacon de cabotegravir
- 1 adaptor pentru flacon
- 1 seringă
- 1 ac pentru injecție (calibrul de 0,65 mm, 38 mm)

Flaconul de cabotegravir



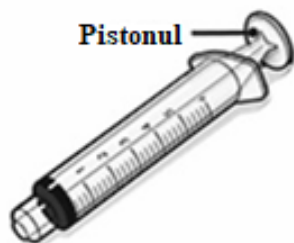
Capacul
flaconului
(dop de
cauciuc
sub capac)

Adaptorul pentru flacon



area unui ac de lungime

Seringa



Pistonul

Acul pentru injecție

Sistemul de protecție a acului



Teaca acului

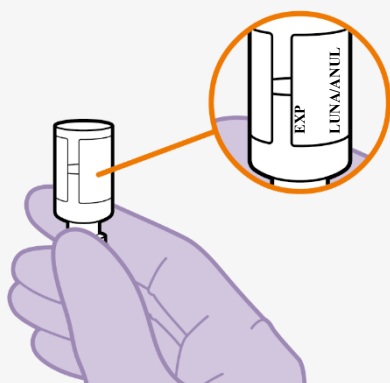
De asemenea, veți avea nevoie de:

- Mănuși nesterile
- 2 tampoane cu alcool
- 2 tampoane din tifon
- Un recipient adecvat pentru obiecte ascuțite

Asigurați-vă că aveți la îndemână cutia cu rilpivirină înainte de a începe.

**Pregătire****1. Examinați flaconul**

**Verificați data
expirării și
medicamentul**



- Verificați să nu fie depășită data expirării.
- Examinați imediat flaconul. Dacă observați prezența unor particule străine, nu utilizați medicamentul.

Notă: Sticla flaconului de cabotegravir are o tentă brună.

Nu utilizați flaconul dacă data de expirare este depășită.

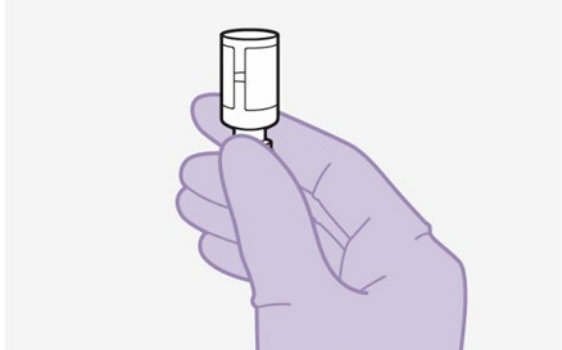
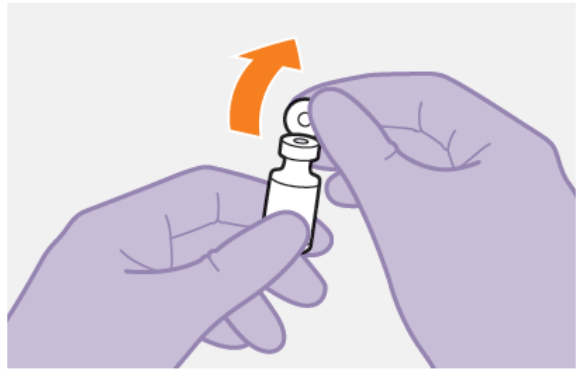
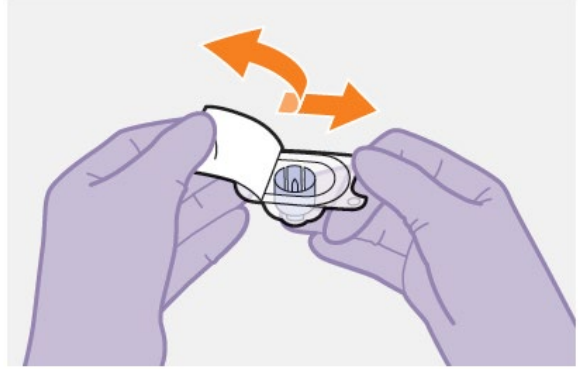
2. Așteptați 15 minute.

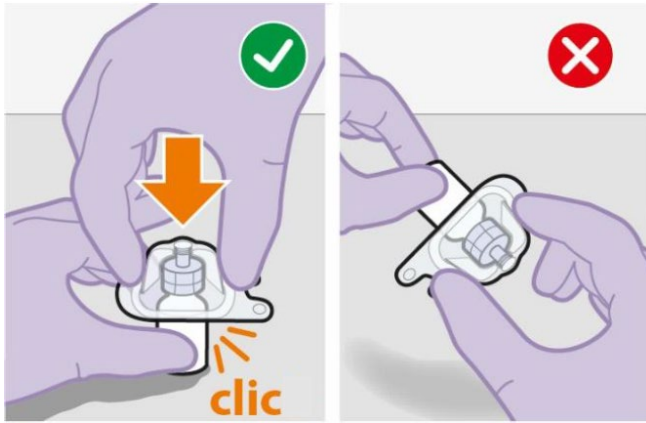
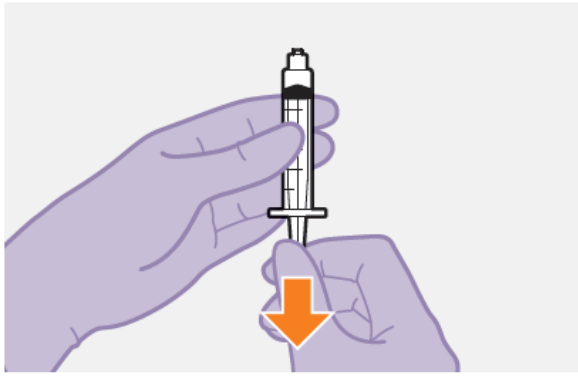
Așteptați 15 minute.

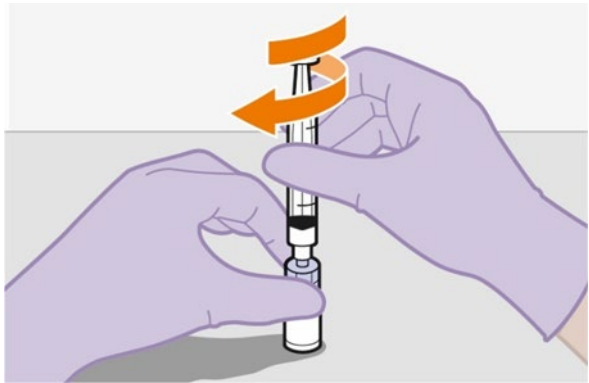
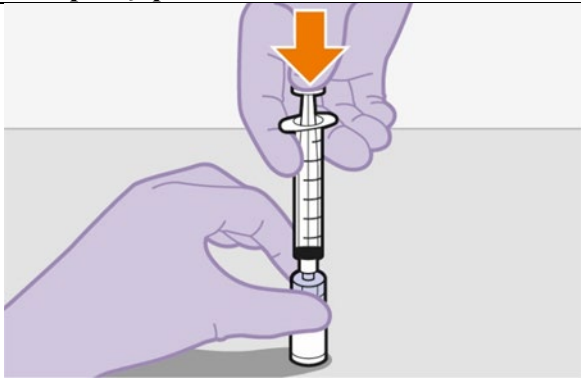
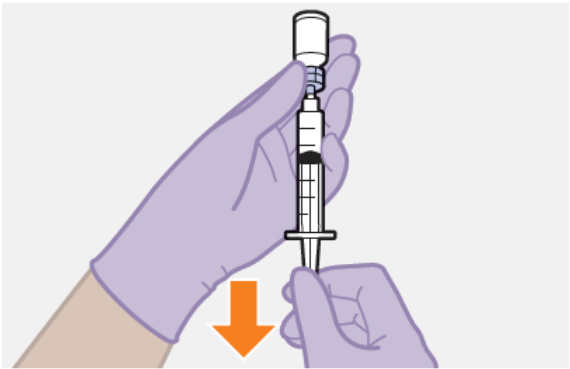


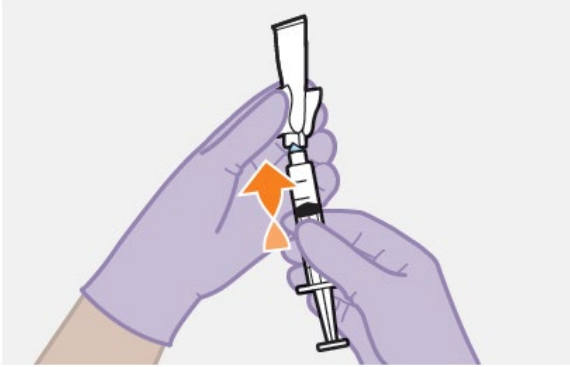
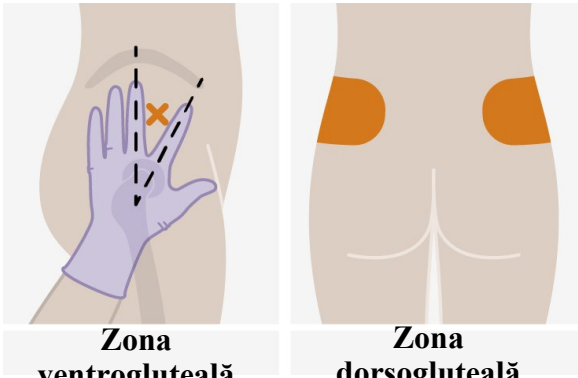
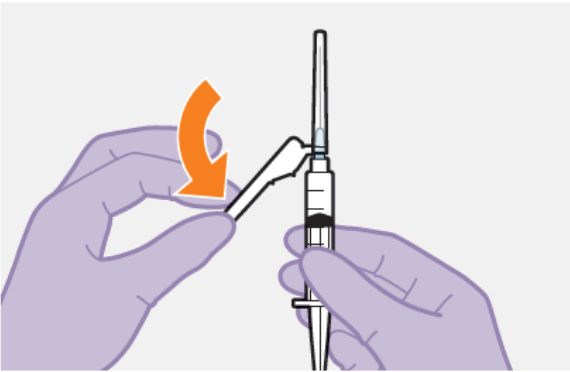
- Dacă ambalajul a fost păstrat la frigider, scoateți-l și așteptați cel puțin 15 minute înainte de a începe să administrați injecția pentru a permite medicamentului să ajungă la temperatura camerei.

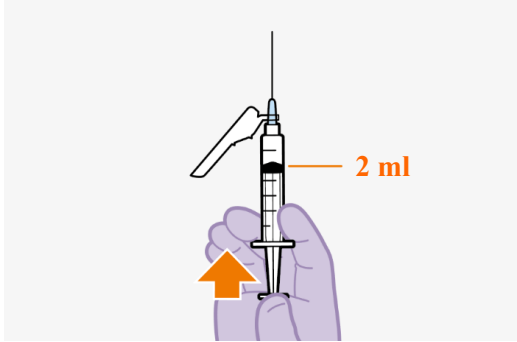
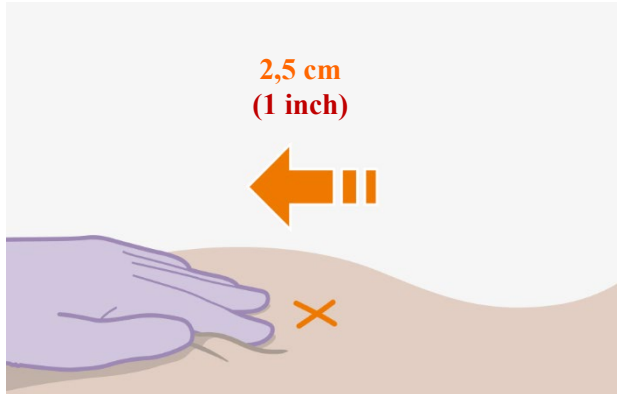
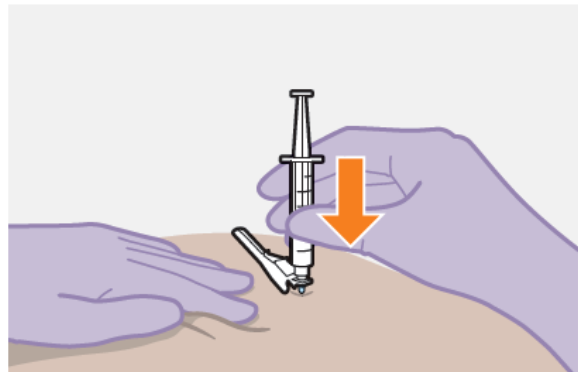
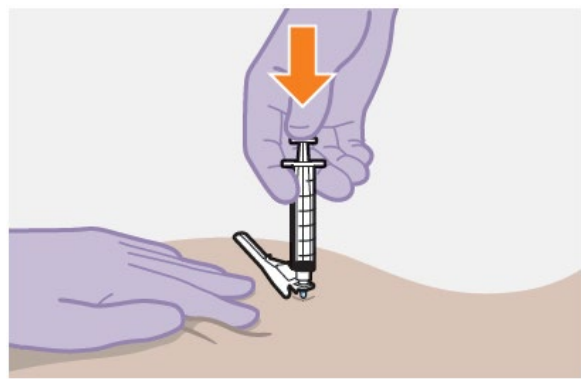
3. Agitați cu putere

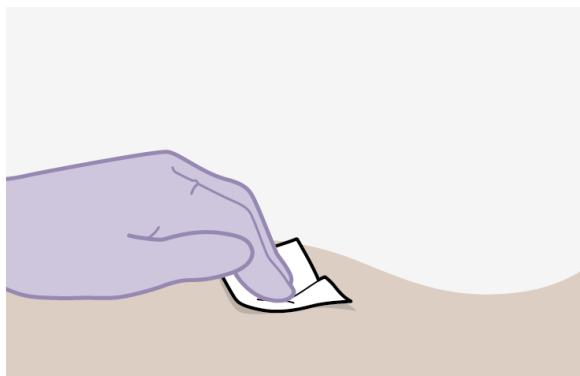
	• Țineți ferm flaconul și agitați-l cu putere timp de 10 secunde, așa cum este ilustrat în imagine.
4. Examinați suspensia	
	• Întoarceți flaconul și verificați suspensia reomogenizată. Ar trebui să aibă un aspect omogen. Dacă suspensia nu este omogenă, agitați din nou flaconul. • Este, de asemenea, normal să observați formarea unor bule mici de aer. Notă: Ordinea de pregătire a flaconului nu este importantă.
5. Scoateți capacul flaconului	
	• Scoateți capacul flaconului. • Ștergeți dopul de cauciuc cu un tampon îmbibat în alcool. Nu lăsați nimic să intre în contact cu dopul de cauciuc după ce l-ați șters.
6. Desigilați adaptorul pentru flacon	
	• Dezlipiți folia de hârtie de pe ambalajul adaptorului pentru flacon. Notă: Nu scoateți adaptorul din ambalaj pentru următoarea etapă. Adaptorul nu va cădea când ambalajul său este răsturnat
7. Atașați adaptorul pentru flacon	

	• Așezați flaconul pe o suprafață plană. • Fixați adaptorul pe flacon prin apăsare direct în jos, ca în imagine. • Adaptorul pentru flacon trebuie să se fixeze cu un clic.
8. Îndepărtați ambalajul 	• Îndepărtați ambalajul adaptorului pentru flacon, ca în imagine.
9. Pregătiți seringă 	• Scoateți seringă din ambalajul ei. • Trageți 1 ml de aer în seringă. Acest lucru va ușura extragerea lichidului mai târziu.
10. Atașați seringă	

	• Țineți bine de flacon și de adaptorul pentru flacon, la fel ca în imagine. • Înșurubați bine seringă în adaptorul pentru flacon.
11. Apăsați pistonul 	• Apăsați pistonul până la capăt pentru a împinge aerul în flacon.
12. Extrageți lent doza 	• Întoarceți invers seringă cu flaconul și extrageți lent din seringă cât mai mult lichid posibil. Este posibil să extrageți mai mult lichid decât cantitatea necesară pentru doză. Notă: Țineți seringă cu vârful în sus pentru a evita scurgerile.
13. Deșurubați seringă 	• Țineți ferm pistonul seringii în poziție, așa cum se arată, pentru a preveni scurgerile. Este normal să simți o rezistență. • Deșurubați seringă din adaptorul pentru flacon, ținând adaptorul ca în imagine. Notă: Verificați ca suspensia de cabotegravir să aibă un aspect omogen, de culoare albă până la roz pal.
14. Atașați acul	

	• Desfaceți ambalajul acului parțial pentru a expune baza acului. • Ținând seringă cu vârful în sus, atașați seringă de ac prin răsucire fermă. • Îndepărtați ambalajul acului de pe ac.
Injectarea	
15. Pregătiți locul de injectare	
 Zona ventrogluteală Zona dorsogluteală	Injectările trebuie administrate în zone ale mușchiului gluteal. Alegeți una din următoarele zone pentru injectare: • zona ventrogluteală (recomandat) • zona dorsogluteală (cadrantul superior extern) Notă: Doar pentru administrare intramusculară în mușchiul gluteal. A nu se injecta intravenos.
16. Îndepărtați teaca acului	
	• Lăsați în jos sistemul de protecție a acului. • Îndepărtați teaca acului.
17. Eliminați surplusul de lichid	

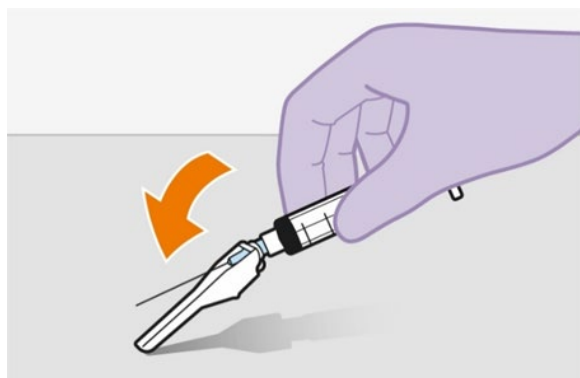
	• Țineți seringă cu acul îndreptat în sus. Apăsați pistonul până la doza de 2 ml pentru a elimina surplusul de lichid și eventualele bule de aer. Notă: Curățați locul de injectare cu un tampon cu alcool. Lăsați pielea să se usuce înainte de a continua.
18. Întindeți pielea 	Folosiți tehnica de injectare în z pentru a diminua riscul diseminării subcutanate a medicamentului de la nivelul locului injectării. • Trageți ferm pielea care acoperă locul de injectare, deplasând-o cu circa 2,5 cm (1 inch). • Mențineți-o în această poziție pentru injecție.
19. Introduceți acul 	• Introduceți complet acul sau suficient de profund pentru a ajunge la mușchi.
20. Injectați doza 	• Menținând în continuare pielea întinsă - apăsați lent pistonul până la capăt. • Asigurați-vă că ați golit seringă. • Scoateți acul și eliberați pielea întinsă imediat.
21. Examinați locul de injectare	



- Aplicați presiune pe locul injectării, folosind o bucată de tifon.
- Dacă apare o sângerare, se poate folosi puțin bandaj.

Nu frecați zona.

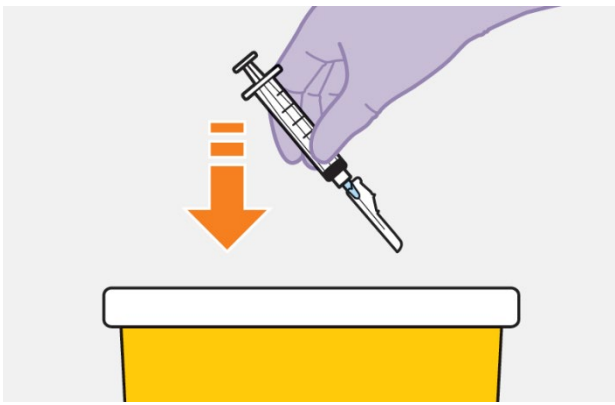
22. Asigurați acul



- Ridicați sistemul de protecție a acului.
- Apăsați-l ușor de o suprafață dură pentru a-l cupla înapoi la ac.
- Veți auzi un clic atunci când sistemul de protecție este recuplat la ac.

După injectare

23. Eliminarea în condiții de siguranță

	• Eliminați acele, seringile, flacoanele și adaptoarele pentru flacon folosite conform regulilor sanitare și de siguranță locale.
Repetăți pentru al doilea medicament	
 Repetăți toate etapele pentru al 2-lea medicament	Dacă nu ați injectat încă ambele medicamente, parcurgeți etapele indicate pentru pregătirea și injectarea rilpivirinei, care are propriile Instrucțiuni de utilizare specifice.
Întrebări și răspunsuri	
1. Cât de mult poate fi păstrat medicamentul în seringă? Odată ce suspensia a fost extrasă în seringă, din punct de vedere microbiologic, injecția trebuie utilizată imediat. Stabilitatea chimică și fizică au fost demonstrate pentru un interval de 2 de ore în condițiile păstrării la 25°C. 2. De ce trebuie injectat aer în flacon? Injectarea a 1 ml de aer în flacon ușurează extragerea dozei în seringă. Fără acel aer, o parte din lichid se poate scurge accidental înapoi în flacon, în seringă rămânând o cantitate mai mică decât trebuie. 3. Contează ordinea în care administrez medicamentele? Nu, ordinea nu este importantă. 4. Dacă ambalajul a fost păstrat la frigider, este sigur să încălzesc flaconul până la temperatura camerei mai rapid? Este bine să lăsați flaconul să ajungă în mod natural la temperatura camerei. Vă puteți folosi totuși căldura mâinilor pentru a încălzi flaconul mai repede, dar trebuie să aveți grijă ca temperatura flaconului să nu depășească 30°C. Nu utilizați alte metode de încălzire. 5. De ce se recomandă administrarea ventrogluteală? Strategia de administrare ventrogluteală, în mușchiul gluteal median, este recomandată deoarece zona respectivă este situată la distanță de nervii și vasele de sânge majori/majore. Este acceptată și strategia de administrare în mușchiul dorsogluteal, dacă aceasta este preferată de profesionistul din domeniul sănătății. Injecția nu trebuie administrată în nicio altă zonă.	

Prospect: Instrucțiuni pentru pacient

Vocabria 600 mg suspensie injectabilă cu eliberare prelungită cabotegravir

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Vocabria și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Vocabria
3. Cum se administrează injecțiile cu Vocabria
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Vocabria
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Vocabria și pentru ce se utilizează

Vocabria injectabil conține substanța activă cabotegravir. Cabotegravir aparține unui grup de medicamente antiretrovirale denumite *inhibitori de integrază (IIN)*.

Vocabria injectabil este utilizat pentru tratarea infecției cu HIV (virusul imunodeficienței umane) la adulți și adolescenți (cu vârsta de cel puțin 12 ani și cântărind cel puțin 35 kg), cărora li se mai administrează un alt medicament antiretroviral denumit rilpivirină și a căror infecție cu HIV-1 este menținută sub control.

Vocabria injectabil nu vindecă infecția cu HIV; acesta menține cantitatea de virus din organismul dumneavoastră la un nivel scăzut. Acest lucru ajută la menținerea numărului de celule CD4 în organism la valori adecvate. Celulele CD4 sunt un tip de celule albe sanguine cu rol important în organism deoarece îl ajută pe acesta să lupte împotriva infecțiilor.

Vocabria injectabil se administrează întotdeauna în combinație cu o altă injecție cu un medicament antiretroviral denumit *rilpivirină injectabilă*. Consultați prospectul pentru rilpivirină pentru a afla informații despre acest medicament.

2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Vocabria

Nu trebuie să vi se administreze Vocabria injectabil:

- dacă ați suferit vreodată o erupție pe piele severă, descumarea pielii, apariția de vezicule și/sau sau răni la nivelul gurii.

- dacă sunteți **alergic** (*hipersensibil*) la cabotegravir sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
 - dacă luați oricare dintre aceste medicamente care pot afecta modul în care acționează Vocabria:
 - **carbamazepină, oxcarbazepină, fenitoină, fenobarbital** (medicamente pentru tratarea epilepsiei și prevenirea crizelor epileptice).
 - **rifampicină sau rifapentină** (medicamente pentru tratarea unor infecții bacteriene precum tuberculoza).
- ➔ Dacă credeți că această situație este valabilă în cazul dumneavoastră, **informați-l pe medicul dumneavoastră.**

Atenționări și precauții

Reacții alergice

Vocabria conține cabotegravir, care este un inhibitor de integrază. Inhibitorii de integrază, inclusiv cabotegravir pot cauza o reacție alergică gravă denumită *reacție de hipersensibilitate*. Trebuie să fiți informat asupra semnelor și simptomelor importante care pot apărea în timp ce vi se administrează Vocabria.

➔ **Citiți informațiile** de la punctul 4 din acest prospect.

Probleme hepatice, inclusiv hepatita B și/sau C

Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți sau ați avut probleme hepatice, inclusiv hepatita B și/sau C. Medicul dumneavoastră va evalua cât de severă este boala dumneavoastră înainte de a decide dacă puteți lua Vocabria.

Simptome importante pe care trebuie să le aveți în vedere

La unele persoane tratate cu medicamente împotriva infecției cu HIV pot apărea alte afecțiuni, care pot fi grave.

Trebuie să știți care sunt semnele și simptomele importante pe care trebuie să le aveți în vedere în timpul tratamentului cu Vocabria. Printre acestea se numără:

- simptome de infecții
- simptome ale afectării hepatice.

➔ **Citiți informațiile** de la punctul 4 din acest prospect (“Reacții adverse posibile”).

Dacă aveți orice fel de simptome de infecție sau afectare hepatică:

➔ **Informați-l imediat pe medicul dumneavoastră.** Nu luați alte medicamente împotriva infecției fără recomandarea medicului dumneavoastră.

Programările periodice sunt importante.

Este important să vă prezentați la vizitele programate pentru administrarea injecției cu Vocabria, pentru a vi se menține sub control infecția cu HIV și a se preveni agravarea afecțiunii dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă intenționați să întrerupeți tratamentul. Dacă este prea târziu pentru a vi se administra injecția cu Vocabria sau dacă nu vi se mai administrează Vocabria, va trebui să luați alte medicamente utilizate în tratamentul infecției cu HIV pentru a reduce riscul de apariție a rezistenței virale.

Vocabria injectabil este un medicament cu durată lungă de acțiune. Dacă întrerupeți tratamentul, în organismul dumneavoastră pot rămâne concentrații mici de cabotegravir (substanța activă din Vocabria) timp de până la 12 luni sau mai mult după administrarea ultimei injecții. Aceste concentrații mici de cabotegravir nu vă vor proteja împotriva virusului și acesta poate deveni rezistent.

Trebuie să începeți un alt tratament pentru HIV în cel mult o lună de la ultima dumneavoastră injecție cu Vocabria, dacă vi se administrează injecțiile lunar, și în cel mult două luni de la ultima injecție cu Vocabria, dacă vi se administrează injecțiile o dată la două luni.

Copii și adolescenți

Acest medicament nu este destinat utilizării la copii cu vârsta mai mică de 12 ani sau adolescenți care cântăresc mai puțin de 35 kg, deoarece nu a fost studiat la această categorie de pacienți.

Vocabria injectabil împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau este posibil să luați orice alte medicamente, inclusiv alte medicamente pe care le-ați cumpărat fără prescripție medicală.

Vocabria nu trebuie administrat împreună cu anumite medicamente. (vezi „Nu trebuie să vi se administreze Vocabria injectabil” de la punctul 2 anterior).

Unele medicamente pot influența modul în care acționează Vocabria sau vă pot crește probabilitatea de apariție a **reacțiilor adverse**. De asemenea, Vocabria poate influența modul în care acționează alte medicamente.

Spuneți-i medicului dumneavoastră dacă luați:

- **rifabutină** (utilizată pentru tratarea unor infecții bacteriene precum tuberculoza).
- ➔ **Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului** dacă luați acest medicament. Medicul dumneavoastră poate decide că aveți nevoie de controale suplimentare.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă:

➔ **Discutați cu medicul dumneavoastră** înainte de a vi se administra o injecție cu Vocabria.

Sarcină

- **Tratamentul cu Vocabria nu este recomandat în timpul sarcinii.** Dacă este necesar, medicul dumneavoastră va analiza beneficiile pentru dumneavoastră și riscul la care este expus copilul dumneavoastră prin administrarea injecțiilor cu Vocabria în timpul sarcinii. Dacă intenționați să rămâneți gravidă, **discutați mai înainte cu medicul dumneavoastră.**
- Dacă ați rămas gravidă, nu încetați să vă mai prezentați la programările pentru administrarea injecției cu Vocabria fără a vă consulta cu medicul dumneavoastră.

Alăptarea

Alăptarea **nu este recomandată** la femeile care sunt în evidență cu HIV, deoarece infecția cu HIV se poate transmite la sugar prin laptele matern.

Nu se cunoaște dacă substanțele din compoziția Vocabria pot trece în laptele matern. Cu toate acestea, este posibil ca medicamentul cabotegravir să treacă totuși în laptele matern timp de până la 12 luni după ultima injecție cu Vocabria.

Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, **trebuie să discutați cu** medicul dumneavoastră **cât mai curând posibil.**

Conducerea și folosirea utilajelor

Vocabria vă poate cauza stări de amețeală sau poate avea alte reacții adverse care să vă diminueze atenția.

➔ **Nu conduceți vehicule sau folosiți utilaje** decât dacă sunteți sigur că nu sunteți afectat.

3. Cum se administrează injecțiile cu Vocabria

Vi se va administra Vocabria **sub forma unei injecții**, fie o dată pe lună, fie o dată la 2 luni, împreună cu o altă injecție dintr-un alt medicament denumit rilpivirină. Medicul dumneavoastră vă va spune care este programul de administrare.

O asistentă medicală sau un medic vă va administra Vocabria printr-o injecție în mușchiul unei fese (*injecție intramusculară sau i.m.*).

Atunci când începeți pentru prima dată tratamentul cu Vocabria, puteți decide împreună cu medicul dumneavoastră să începeți tratamentul prin administrarea de comprimate de Vocabria sau să începeți tratamentul direct cu Vocabria injectabil:

- Dacă decideți să începeți tratamentul prin administrarea de comprimate, medicul dumneavoastră vă va spune:
 - să luați un comprimat de Vocabria de 30 mg și un comprimat de rilpivirină de 25 mg, o dată pe zi, timp de aproximativ **o lună**
 - după aceea vi se vor administra injecții **lunare sau la interval de 2 luni**.

Această primă lună în care administrați comprimate de Vocabria și rilpivirină este denumită **perioadă de tratament preliminar** oral. Ea permite medicului dumneavoastră să evalueze dacă este adecvat să înceapă administrarea injecțiilor.

Programul injecțiilor în cazul regimului de administrare lunară

	Momentul administrării	
Medicamentul administrat	Prima injecție	Începând cu a doua injecție, în fiecare lună
Vocabria	doză de 600 mg sub formă de injecție	doză de 400 mg sub formă de injecție, lunar
Rilpivirină	doză de 900 mg sub formă de injecție	doză de 600 mg sub formă de injecție, lunar

Programul injecțiilor în cazul regimului de administrare la interval de 2 luni

Medicamentul administrat	Momentul administrării	
	Prima și a doua injecție, la interval de o lună una de cealaltă	Începând cu a treia injecție, la fiecare două luni
Vocabria	600 mg sub formă de injecție	600 mg sub formă de injecție la fiecare 2 luni
Rilpivirină	900 mg sub formă de injecție	900 mg sub formă de injecție la fiecare 2 luni

Dacă omiteți administrarea unei injecții cu Vocabria

➔ **Contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră** pentru a face o nouă programare.

Este important să vă prezentați la vizitele periodice programate pentru administrarea injecției, pentru a vi se menține sub control infecția cu HIV și a se preveni agravarea afecțiunii dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă intenționați să întrerupeți tratamentul.

Discutați cu medicul dumneavoastră dacă credeți că nu vă puteți prezenta pentru a vi se administra injecția cu Vocabria la momentul obișnuit. Medicul dumneavoastră vă va recomanda să luați în loc comprimate de Vocabria sau alt tratament HIV, până va fi posibil să vi se administreze din nou injecția cu Vocabria.

Dacă vi se administrează mai mult Vocabria injectabil decât trebuie

Acest medicament vi se va administra de către un medic sau o asistentă medicală, prin urmare este puțin probabil să vi se administreze o cantitate prea mare. Dacă aveți îngrijorări, discutați cu medicul sau cu asistenta medicală.

Nu întrerupeți tratamentul cu Vocabria injectabil fără recomandarea medicului dumneavoastră.

Trebuie să continuați tratamentul cu Vocabria injectabil atât timp cât vă recomandă medicul dumneavoastră. Nu opriți tratamentul decât dacă vă spune medicul dumneavoastră. Dacă îl întrerupeți, medicul dumneavoastră trebuie să înceapă să vă trateze cu un alt medicament pentru HIV în cel mult o lună de la ultima dumneavoastră injecție cu Vocabria, dacă vi se administrează injecțiile lunar, și în cel mult două luni de la ultima injecție cu Vocabria, dacă vi se administrează injecțiile o dată la două luni, pentru a vă reduce riscul apariției rezistenței virale.

Dacă aveți întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții alergice

Vocabria conține cabotegravir, care este un inhibitor de integrază. Inhibitorii de integrază, inclusiv cabotegravir pot cauza o reacție alergică gravă denumită reacție de hipersensibilitate.

Dacă prezentați următoarele simptome:

- reacție la nivelul pielii (*erupție pe piele, urticarie*)
- temperatură mare (*febră*)
- lipsă de energie (*oboseală*)
- umflare, uneori a feței sau gurii (*angioedem*), cauzând dificultăți la respirație
- dureri musculare sau articulare

Mergeți imediat la medic. Medicul dumneavoastră poate decide să vă efectueze analize de ficat, rinichi sau de sânge și vă poate recomanda să întrerupeți tratamentul cu Vocabria.

Reacții adverse foarte frecvente

Acestea pot afecta **mai mult de 1 din 10** persoane:

- durere de cap
- reacții la locul injectării. În studiile clinice, acestea au fost în general ușoare până la moderate și frecvența lor s-a diminuat în timp. Simptomele pot include:
 - foarte frecvente: durere și disconfort, apariția unei mase sau a unui nodul de consistență dură
 - frecvente: roșeață, mâncărime, umflătură, căldură, învinețire (care poate include modificarea culorii pielii sau o acumulare de sânge sub piele)
 - mai puțin frecvente: amorțeală, sângerare minoră, un abces (colecție de puroi) sau celulită (căldură, umflare sau înroșire).
- senzație de căldură (*febră*), care poate să apară în decurs de o săptămână după injectări.

Reacții adverse frecvente

Acestea pot afecta **mai puțin de 1 din 10** persoane:

- depresie
- anxietate
- vise anormale
- dificultate de a dormi (*insomnie*)
- amețeli
- senzație de rău (*greață*)
- vărsături
- durere de stomac (*durere abdominală*)
- eliminare de gaze intestinale (*flatulență*)
- diaree
- erupție cutanată tranzitorie
- dureri musculare (*mialgie*)
- lipsa energiei (*oboseală*)
- senzație de slăbiciune (*astenie*)
- stare generală de rău
- creștere în greutate.

Reacții adverse mai puțin frecvente

Acestea pot afecta **până la 1 din 100** persoane:

- tentativă de sinucidere sau gânduri de sinucidere (în special la pacienți care au avut anterior depresie sau probleme de sănătate mintală)
- reacție alergică (*hipersensibilitate*)
- mâncărime (*urticarie*)
- umflare, uneori a feței sau a gurii (*angioedem*), care provoacă dificultăți la respirație
- senzație de somn (*somnolență*)
- senzație de amețală în timpul sau după efectuarea unei injecții. Aceasta poate duce la leșin
- afectare hepatică (semnele pot include îngălbenire a pielii sau a albului ochilor, pierdere a poftei de mâncare, mâncărimi, sensibilitate la nivelul stomacului, scaune deschise la culoare sau urină neobișnuit de închisă la culoare)
- modificări ale rezultatelor testelor hepatice sanguine (creștere a valorilor *transaminazelor* sau creșterea valorilor *bilirubinei*).

Alte reacții adverse care se pot identifica în analizele de sânge

- creștere a concentrațiilor lipazei (o substanță produsă de către pancreas)

Alte reacții adverse posibile

Persoanele cărora li se administrează terapia cu Vocabria și rilpivirină pentru HIV pot avea alte reacții adverse.

Pancreatită

Dacă prezentați dureri abdominale severe (la nivelul stomacului), acestea pot fi cauzate de o inflamație a pancreasului dumneavoastră (pancreatită).

➔ **Spuneți medicului dumneavoastră**, în special dacă durerea se extinde și se agravează.

Simptome de infecție și inflamație

Persoanele cu infecție cu HIV în stadiu avansat (SIDA) au sistemul imunitar slăbit și sunt mai susceptibile să dezvolte infecții grave (*infecții oportuniste*). Atunci când încep tratamentul, sistemul lor imunitar devine mai puternic și astfel organismul lor începe să lupte împotriva infecțiilor.

Pot apărea simptome de infecție și inflamație, cauzate fie:

- de infecții vechi, ascunse, care devin din nou active pe măsură ce organismul luptă împotriva lor
- de sistemul imunitar care atacă țesuturile sănatoase ale organismului (*afecțiuni autoimune*)

Simptomele afecțiunilor autoimune pot apărea la multe luni după ce ați început să administrați medicamentul pentru tratarea infecției cu HIV.

Simptomele pot include:

- **slăbiciune** și/sau **durere musculară**
- **durere** sau **umflare** a articulațiilor
- **slăbiciune** apărută mai întâi la nivelul mâinilor și picioarelor, care avansează spre trunchi
- **palpitații** sau **tremurături**
- **hiperactivitate** (agitație și mișcare excesivă).

Dacă aveți orice fel de simptome de infecție:

➔ **Informați-l imediat pe medicul dumneavoastră**. Nu luați alte medicamente împotriva infecției fără recomandarea medicului dumneavoastră.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Vocabria

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și pe cutie după „EXP”. Data expirării se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

A nu se congela.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Vocabria

- Substanța activă este cabotegravir.

Fiecare flacon de 3 ml conține cabotegravir 600 mg.

Celelalte componente sunt:

Manitol (E421)

Polisorbat 20 (E432)

Macrogol (E1521)

Apă pentru preparate injectabile

Cum arată Vocabria și conținutul ambalajului

Cabotegravir suspensie injectabilă cu eliberare prelungită se prezintă sub forma unui flacon din sticlă brună cu dop de cauciuc. Ambalajul mai conține și 1 seringă, 1 adaptor pentru flacon și 1 ac pentru injecție.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

ViiV Healthcare BV

Van Asch van Wijckstraat 55H,

3811 LP Amersfoort

Olanda

Fabricant

GlaxoSmithKline Manufacturing SpA

Strada Provinciale Asolana, 90

San Polo di Torrile

Parma, 43056

Italia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

ViiV Healthcare srl/bv

Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Lietuva

ViiV Healthcare BV

Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV

Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

ViiV Healthcare srl/bv

Belgique/Belgien

Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Česká republika

GlaxoSmithKline, s.r.o.

Tel: + 420 222 001 111

cz.info@gsk.com

Magyarország

ViiV Healthcare BV.

Tel.: + 36 80088309

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S

Tlf.: + 45 36 35 91 00

dk-info@gsk.com

Malta

ViiV Healthcare BV

Tel: + 356 80065004

Deutschland

ViiV Healthcare GmbH

Nederland

ViiV Healthcare BV

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

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

França

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Irlanda

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

ViiV Healthcare S.r.l
Tel: + 39 (0)45 7741600

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Tel: + 31 (0) 33 2081199

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

Portugalia

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

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Instrucțiuni de utilizare pentru Vocabria 3 ml, suspensie injectabilă:

Informații generale

O doză completă presupune administrarea a două injecții: **VOCABRIA și rilpivirină**

3 ml de cabotegravir și 3 ml de rilpivirină.

Cabotegravirul și rilpivirina sunt suspensii care nu necesită diluare suplimentară sau reconstituire.

Etapele pregătirii pentru ambele medicamente sunt aceleași. Urmăți cu atenție aceste instrucțiuni atunci când pregătiți suspensia pentru injectare pentru a evita scurgerea.

Cabotegravirul și rilpivirina sunt numai pentru utilizare intramusculară. Ambele injecții trebuie administrate în zone ale mușchiului gluteal.

Notă: Se recomandă administrarea în zona ventrogluteală. **Ordinea administrării nu este importantă.**



Informații privind păstrarea

• Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

A nu se congela.

Fiecare cutie conține:

- 1 flacon de cabotegravir
- 1 adaptor pentru flacon
- 1 seringă
- 1 ac pentru injecție (calibrul de 0,65 mm, 38 mm)

Aveți în vedere constituția pacientului și utilizați judecata clinică în selectarea unui ac de lungime adecvată.

Flaconul de cabotegravir

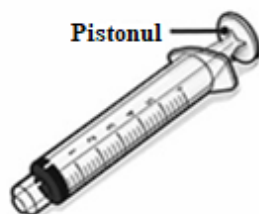


Capacul
flaconului
(dop de
cauciuc
sub capac)

Adaptorul pentru flacon



Seringa



Pistonul

Acul pentru injecție

Sistemul de protecție a acului



Teaca acului

De asemenea, veți avea nevoie de:

- Mănuși nesterile
 - 2 tampoane cu alcool
 - 2 tampoane din tifon
 - Un recipient adecvat pentru obiecte ascuțite
- Asigurați-vă că aveți la îndemână cutia cu rilpivirină înainte de a începe.

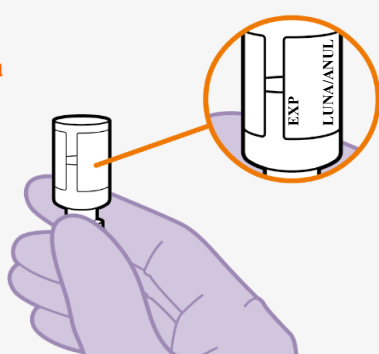
+ 1 cutie de rilpivirină 3 ml



Pregătire

1. Examinați flaconul

Verificați data
expirării și
medicamentul



- Verificați să nu fie depășită data expirării.
- Examinați imediat flaconul. Dacă observați prezența unor particule străine, nu utilizați medicamentul.

Notă: Sticla flaconului de cabotegravir are o tentă brună.
Nu utilizați flaconul dacă data de expirare este depășită.

2. Așteptați 15 minute.

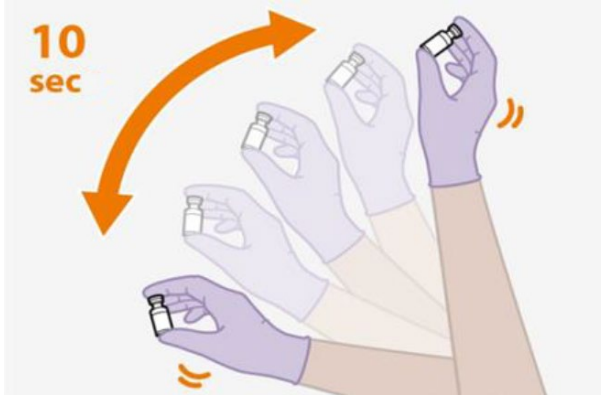
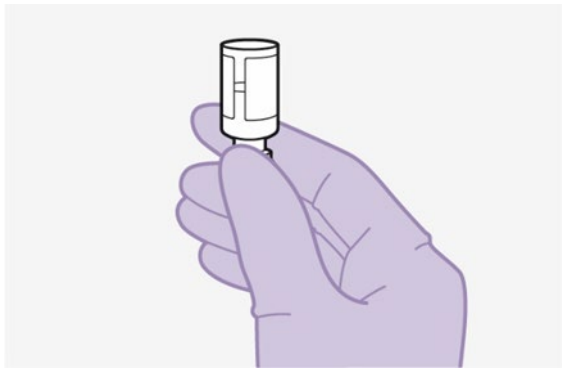
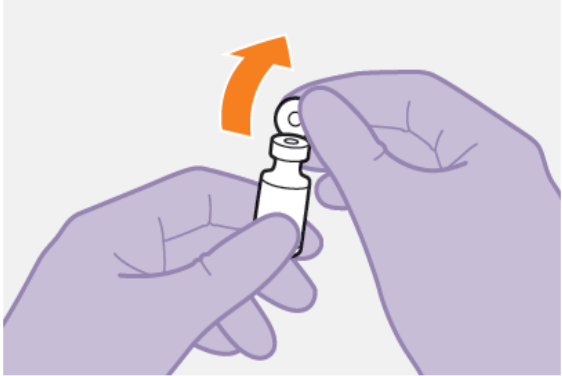


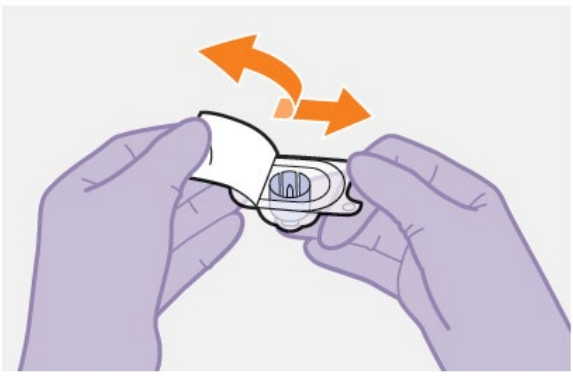
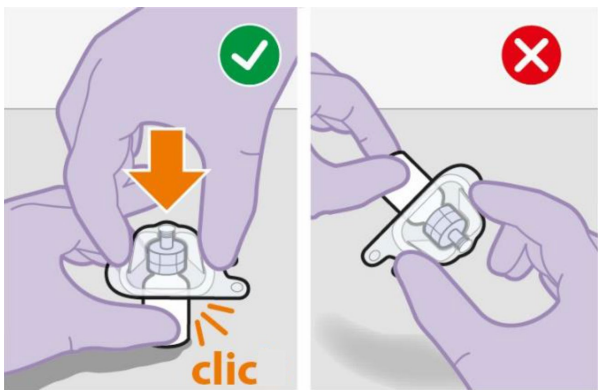
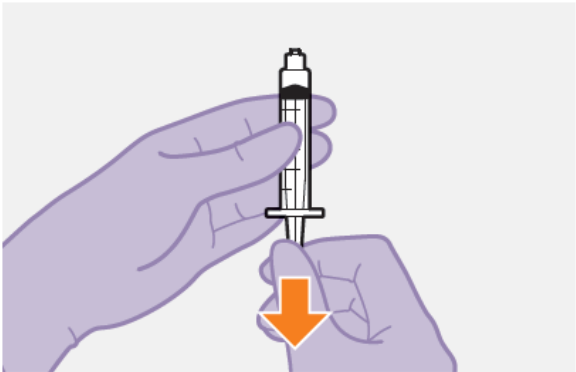
Așteptați 15 minute.



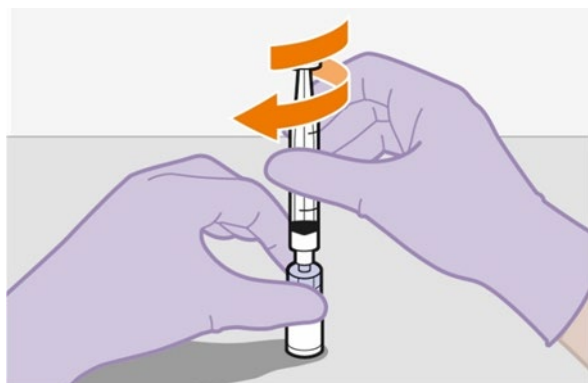
- Dacă ambalajul a fost păstrat la frigider, scoateți-l și așteptați cel puțin 15 minute înainte de a începe să administrați injecția pentru a permite medicamentului să ajungă la temperatura camerei.

3. Agitați cu putere

	• Țineți ferm flaconul și agitați-l cu putere timp de 10 secunde, așa cum este ilustrat în imagine.
4. Examinați suspensia	
	• Întoarceți flaconul și verificați suspensia reomogenizată. Ar trebui să aibă un aspect omogen. Dacă suspensia nu este omogenă, agitați din nou flaconul. • Este, de asemenea, normal să observați formarea unor bule mici de aer. Notă: Ordinea de pregătire a flaconului nu este importantă
5. Scoateți capacul flaconului	
	• Scoateți capacul flaconului. • Ștergeți dopul de cauciuc cu un tampon îmbibat în alcool. Nu lăsați nimic să intre în contact cu dopul de cauciuc după ce l-ați șters.
6. Desigilați adaptorul pentru flacon	

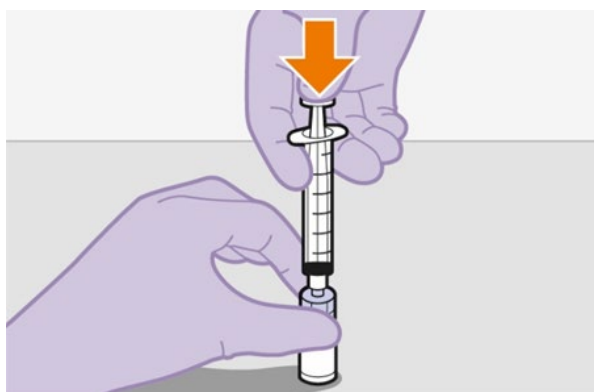
	Dezlipiți folia de hârtie de pe ambalajul adaptorului pentru flacon. Notă: Nu scoateți adaptorul din ambalaj pentru următoarea etapă. Adaptorul nu va cădea când ambalajul său este răsturnat.
7. Atașați adaptorul pentru flacon	
	- Așezați flaconul pe o suprafață plană. - Fixați adaptorul pe flacon prin apăsare direct în jos, ca în imagine. - Adaptorul pentru flacon trebuie să se fixeze cu un clic
8. Îndepărtați ambalajul	
	Îndepărtați ambalajul adaptorului pentru flacon, ca în imagine.
9. Pregătiți seringă	
	- Scoateți seringă din ambalajul ei. - Trageți 1 ml de aer în seringă. Acest lucru va ușura extragerea lichidului mai târziu.

10. Atașați seringa



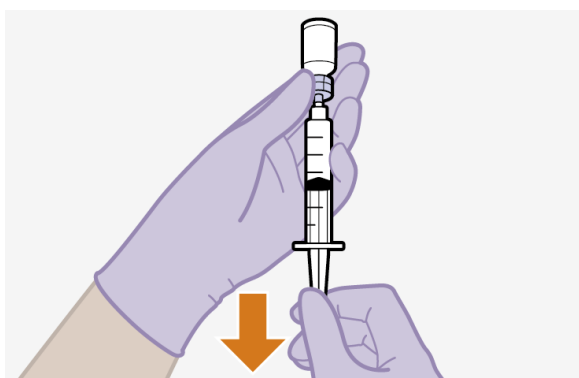
- Țineți bine de flacon și de adaptorul pentru flacon, la fel ca în imagine.
- Înșurubați bine seringa în adaptorul pentru flacon.

11. Apăsați pistonul



- Apăsați pistonul până la capăt pentru a împinge aerul în flacon.

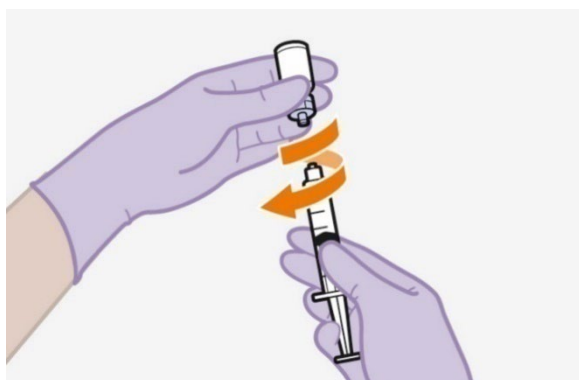
12. Extrageți lent doza



- Întoarceți invers seringă cu flaconul și extrageți lent din seringă cât mai mult lichid posibil. Este posibil să extrageți mai mult lichid decât cantitatea necesară pentru doză.

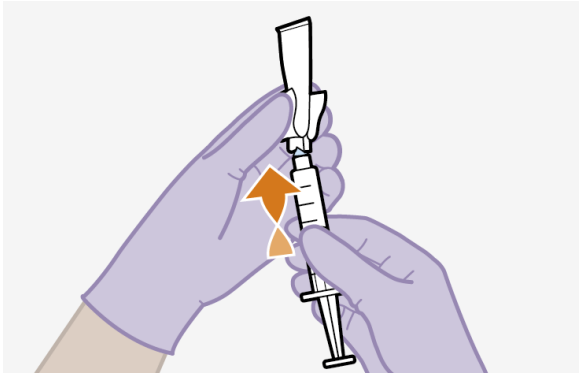
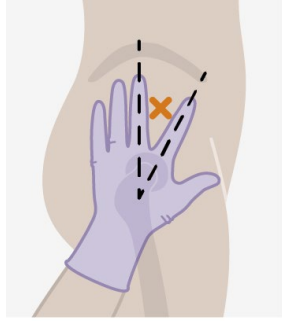
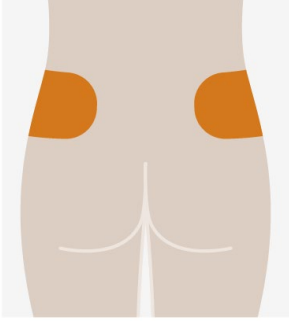
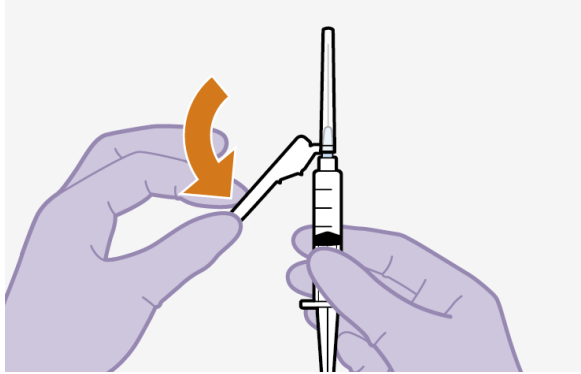
Notă: Țineți seringă cu vârful în sus pentru a evita scurgerile.

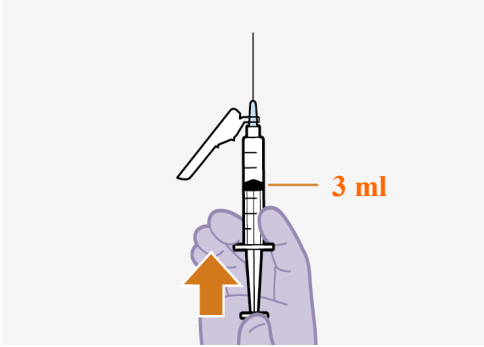
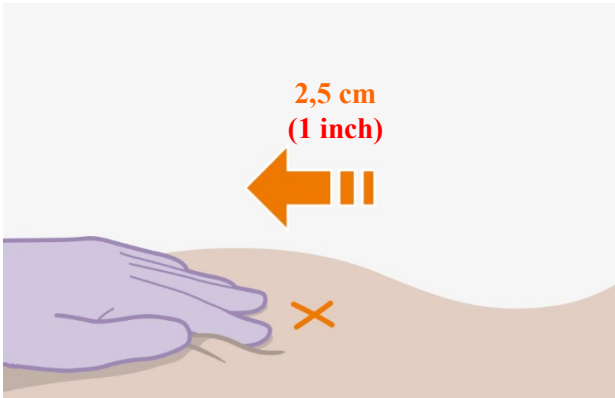
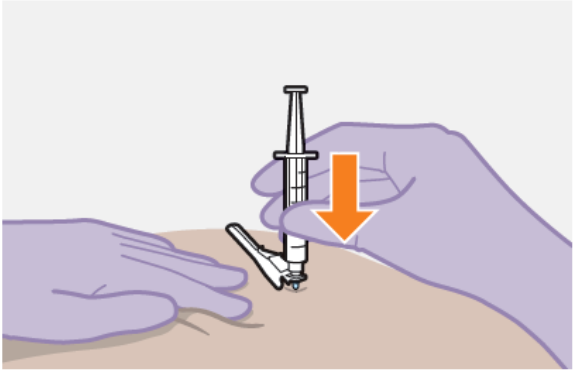
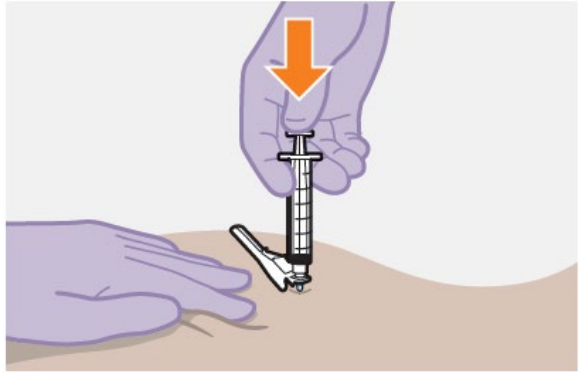
13. Deșurubați seringă

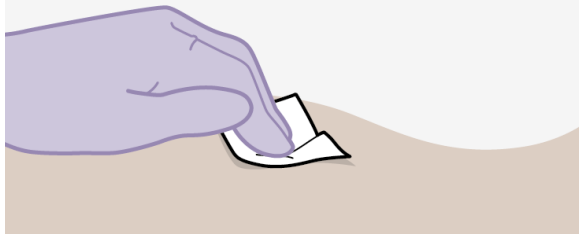


- Țineți ferm pistonul seringii în poziție, așa cum se arată, pentru a preveni scurgerile. Este normal să simți o rezistență.
- Deșurubați seringă din adaptorul pentru flacon, ținând adaptorul ca în imagine.

Notă: Verificați ca suspensia de cabotegravir să aibă un aspect omogen, de culoare albă până la roz pal.

14. Atașați acul	
	• Desfaceți ambalajul acului parțial pentru a expune baza acului. • Ținând seringă cu vârful în sus, atașați seringă de ac prin răsucire fermă. • Îndepărtați ambalajul acului de pe ac.
Injectarea	
15. Pregătiți locul de injectare	
 Zona ventrogluteală  Zona dorsogluteală	Injectările trebuie administrate în zone ale mușchiului gluteal. Alegeți una din următoarele zone pentru injectare: • zona ventrogluteală (recomandat) • zona dorsogluteală (cadranul superior extern) Notă: Doar pentru administrare intramusculară în mușchiul gluteal. A nu se injecta intravenos.
16. Îndepărtați teaca acului	
	• Lăsați în jos sistemul de protecție a acului. • Îndepărtați teaca acului.
17. Eliminați surplusul de lichid	

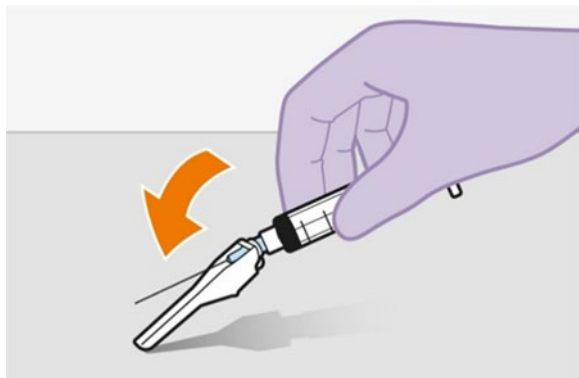
	• Țineți seringă cu acul îndreptat în sus. Apăsați pistonul până la doza de 3 ml pentru a elimina surplusul de lichid și eventualele bule de aer. Notă: Curățați locul de injectare cu un tampon cu alcool. Lăsați pielea să se usuce înainte de a continua.
18. Întindeți pielea 	Folosiți tehnica de injectare în z pentru a diminua riscul diseminării subcutanate a medicamentului de la nivelul locului injectării. • Trageți ferm pielea care acoperă locul de injectare, deplasând-o cu circa 2,5 cm (1 inch). • Mențineți-o în această poziție pentru injecție.
19. Introduceți acul 	• Introduceți complet acul sau suficient de profund pentru a ajunge la mușchi.
20. Injectați doza 	• Menținând în continuare pielea întinsă - apăsați lent pistonul până la capăt. • Asigurați-vă că ați golit seringă. • Scoateți acul și eliberați pielea întinsă imediat.
21. Examinați locul de injectare	



- Aplicați presiune pe locul injectării, folosind o bucată de tifon.
- Dacă apare o sângerare, se poate folosi puțin bandaj.

Nu frecați zona.

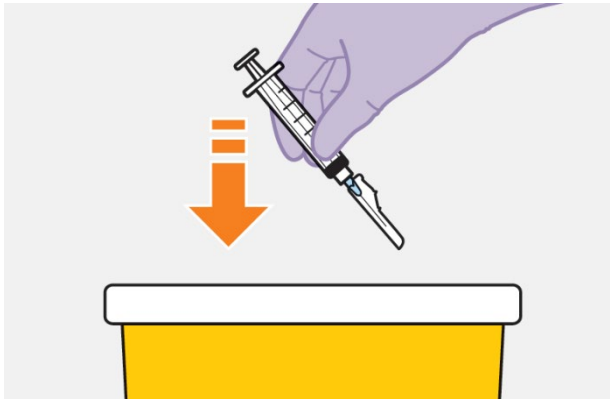
22. Asigurați acul



- Ridicați sistemul de protecție a acului.
- Apăsați-l ușor de o suprafață dură pentru a-l cupla înapoi la ac.
- Veți auzi un clic atunci când sistemul de protecție este recuplat la ac.

După injectare

23. Eliminarea în condiții de siguranță

	• Eliminați acele, seringile, flacoanele și adaptoarele pentru flacon folosite conform regulilor sanitare și de siguranță locale.
Repetăți pentru al doilea medicament	
 Repetăți toate etapele pentru al 2-lea medicament	Dacă nu ați injectat încă ambele medicamente, parcurgeți etapele indicate pentru pregătirea și injectarea rilpivirinei, care are propriile Instrucțiuni de utilizare specifice.
Întrebări și răspunsuri	
1. Cât de mult poate fi păstrat medicamentul în seringă? Odată ce suspensia a fost extrasă în seringă, din punct de vedere microbiologic, injecția trebuie utilizată imediat. Stabilitatea chimică și fizică au fost demonstrate pentru un interval de 2 de ore în condițiile păstrării la 25°C. 2. De ce trebuie injectat aer în flacon? Injectarea a 1 ml de aer în flacon ușurează extragerea dozei în seringă. Fără acel aer, o parte din lichid se poate scurge accidental înapoi în flacon, în seringă rămânând o cantitate mai mică decât trebuie. 3. Contează ordinea în care administrez medicamentele? Nu, ordinea nu este importantă. 4. Dacă ambalajul a fost păstrat la frigider, este sigur să încălzesc flaconul până la temperatura camerei mai rapid? Este bine să lăsați flaconul să ajungă în mod natural la temperatura camerei. Vă puteți folosi totuși căldura mâinilor pentru a încălzi flaconul mai repede, dar trebuie să aveți grijă ca temperatura flaconului să nu depășească 30°C. Nu utilizați alte metode de încălzire. 5. De ce se recomandă administrarea ventrogluteală? Strategia de administrare ventrogluteală, în mușchiul gluteal median, este recomandată deoarece zona respectivă este situată la distanță de nervii și vasele de sânge majori/majore. Este acceptată și strategia de administrare în mușchiul dorsogluteal, dacă aceasta este preferată de profesionistul din domeniul sănătății. Injecția nu trebuie administrată în nicio altă zonă.	

Prospect: Instrucțiuni pentru pacient

Vocabria 30 mg comprimate filmate cabotegravir

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Vocabria comprimate și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Vocabria comprimate
3. Cum să luați Vocabria comprimate
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Vocabria comprimate
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Vocabria și pentru ce se utilizează

Vocabria comprimate conține substanța activă cabotegravir. Cabotegravir aparține unui grup de medicamente antiretrovirale denumite *inhibitori de integrază (IIN)*.

Vocabria comprimate este utilizat pentru tratarea infecției cu HIV (virusul imunodeficienței umane) la adulți și adolescenți (cu vârsta de cel puțin 12 ani și o greutate de cel puțin 35 kg), care mai administrează un alt medicament antiretroviral denumit rilpivirină și a căror infecție cu HIV-1 este menținută sub control.

Vocabria comprimate nu vindecă infecția cu HIV; acesta menține cantitatea de virus din organismul dumneavoastră la un nivel scăzut. Acest lucru ajută la menținerea numărului de celule CD4+ în organism la valori adecvate. Celulele CD4+ sunt un tip de celule albe sanguine cu rol important în organism deoarece îl ajută pe acesta să lupte împotriva infecțiilor.

Medicul dumneavoastră vă va recomanda să luați Vocabria comprimate înainte de a vi se administra Vocabria injectabil pentru prima dată.

Dacă vi se administrează Vocabria injectabil, dar nu vă puteți prezenta la vizită pentru a vi se administra injecția, medicul dumneavoastră vă poate recomanda, de asemenea, să luați în loc Vocabria sub formă de comprimate, până vi se pot administra din nou injecțiile.

Vocabria comprimate se administrează întotdeauna în combinație cu un alt medicament antiretroviral denumit *rilpivirină comprimate* pentru tratarea infecției cu HIV. Vocabria și rilpivirina sub forme de comprimate vor înlocui medicamentele antiretrovirale pe care le administrați în mod curent. Consultați prospectul pentru rilpivirină pentru a afla informații despre acest medicament.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Vocabria

Nu luați Vocabria comprimate:

- dacă sunteți **alergic** (*hipersensibil*) la cabotegravir sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă luați oricare dintre aceste medicamente care pot afecta modul în care acționează Vocabria:
 - **carbamazepină, oxcarbazepină, fenitoină, fenobarbital** (medicamente pentru tratarea epilepsiei și prevenirea crizelor epileptice)
 - **rifampicină sau rifapentină** (medicamente pentru tratarea unor infecții bacteriene precum tuberculoza).

➔ Dacă credeți că această situație este valabilă în cazul dumneavoastră, **informați-l pe medicul dumneavoastră.**

Atenționări și precauții

Reacție cutanată severă:

Reacțiile pe piele grave, sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică, au fost raportate foarte rar în asociere cu Vocabria. Opiți utilizarea Vocabria și solicitați imediat asistență medicală dacă observați oricare dintre simptomele asociate acestor reacții pe piele grave.

Reacții alergice

Vocabria conține cabotegravir, care este un inhibitor de integrază. Inhibitorii de integrază, inclusiv cabotegravir pot cauza o reacție alergică gravă denumită reacție de hipersensibilitate. Trebuie să știți care sunt semnele și simptomele importante pe care trebuie să le aveți în vedere în timpul tratamentului cu Vocabria

➔ **Citiți informațiile** de la punctul 4 din acest prospect.

Probleme hepatice, inclusiv hepatita B și/sau C

Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți sau ați avut probleme hepatice, inclusiv hepatita B și/sau C. Medicul dumneavoastră va evalua cât de severă este boala dumneavoastră înainte de a decide dacă puteți lua Vocabria.

Simptome importante pe care trebuie să le aveți în vedere

La unele persoane tratate cu medicamente împotriva infecției cu HIV pot apărea alte afecțiuni, care pot fi grave. Trebuie să știți care sunt semnele și simptomele importante pe care trebuie să le aveți în vedere în timpul tratamentului cu Vocabria. Printre acestea se numără:

- simptome de infecții
- simptome ale afectării hepatice.

➔ **Citiți informațiile** de la punctul 4 din acest prospect („Reacții adverse posibile”).

Dacă aveți orice fel de simptome de infecție sau afectare hepatică:

➔ **Informați-l imediat pe medicul dumneavoastră.** Nu luați alte medicamente împotriva infecției fără recomandarea medicului dumneavoastră.

Copii și adolescenți

Acest medicament nu este destinat utilizării la copii vârsta mai mică de 12 ani sau adolescenți care cântăresc mai puțin de 35 kg cu vârsta sub 18 ani, deoarece nu a fost studiat la această categorie de pacienți.

Vocabria comprimate împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau este posibil să luați alte medicamente, inclusiv alte medicamente pe care le-ați cumpărat fără prescripție medicală.

Vocabria nu trebuie administrat împreună cu anumite medicamente (vezi „Nu luați Vocabria comprimate” de la punctul 2 anterior):

Unele medicamente pot influența modul în care acționează Vocabria sau vă pot crește probabilitatea de apariție a **reacțiilor adverse**. De asemenea, Vocabria poate influența modul în care acționează alte medicamente.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:

- **medicamente denumite antiacide, pentru tratarea indigestiei și arsurilor gastroesofagiene.** Antiacidele pot împiedica absorbția în organism a medicamentului din comprimatele de Vocabria.
Nu luați aceste medicamente în interval de 2 ore înainte de a lua Vocabria sau timp de cel puțin 4 ore după ce l-ați luat.
- **rifabutină** (utilizată pentru tratarea unor infecții bacteriene precum tuberculoza).

➔ **Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului** dacă luați oricare dintre acestea. Medicul dumneavoastră poate decide că aveți nevoie de controale suplimentare.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă:

➔ **Discutați cu medicul dumneavoastră** înainte de a lua Vocabria.

Sarcină

- **Tratamentul cu Vocabria nu este recomandat în timpul sarcinii.** Dacă este necesar, medicul dumneavoastră va analiza beneficiile pentru dumneavoastră și riscul pentru copil al administrării Vocabria în timpul sarcinii. Dacă intenționați să rămâneți gravidă, **discutați mai înainte cu medicul dumneavoastră.**
- Dacă ați rămas gravidă, nu încetați să luați Vocabria fără a vă consulta cu medicul dumneavoastră.

Alăptarea

Alăptarea **nu este recomandată** la femeile care sunt în evidență cu HIV, deoarece infecția cu HIV se poate transmite la sugar prin laptele matern.

Nu se cunoaște dacă substanțele din compoziția comprimatelor de Vocabria pot trece în laptele matern.

Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, **trebuie să discutați cu** medicul dumneavoastră **cât mai curând posibil.**

Conducerea și folosirea utilajelor

Vocabria vă poate cauza stări de amețală sau poate avea alte reacții adverse care să vă diminueze atenția.

➔ **Nu conduceți vehicule sau folosiți utilaje** decât dacă sunteți sigur că nu sunteți afectat.

Informații importante despre unele substanțe din compoziția Vocabria

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele zaharuri, consultați-l înainte de a lua acest medicament.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Vocabria

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Vocabria comprimate trebuie administrat întotdeauna împreună cu un alt medicament pentru HIV (rilpivirină comprimate). Trebuie să urmați cu atenție și instrucțiunile de administrare pentru rilpivirină. Prospectul este furnizat în cutia medicamentului rilpivirină.

Programul de administrare pentru Vocabria comprimate urmate de injecții administrate lunar

Medicamentul administrat	Momentul administrării		
	În prima lună (cel puțin 28 zile)	În luna a 2-a după administrarea timp de 1 lună a comprimatelor	Începând cu luna a 3-a
Vocabria	comprimat de 30 mg o dată pe zi	600 mg sub formă de injecție	400 mg sub formă de injecție, lunar
Rilpivirină	comprimat de 25 mg o dată pe zi	900 mg sub formă de injecție	600 mg sub formă de injecție, lunar

Programul de administrare pentru Vocabria comprimate urmate de injecții administrate la interval de 2 luni

Medicamentul administrat	Momentul administrării		
	În prima lună (cel puțin 28 zile)	În luna a 2-a și luna a 3-a după administrarea timp de 1 lună a comprimatelor	Începând cu luna a 5-a
Vocabria	comprimat de 30 mg o dată pe zi	600 mg sub formă de injecție	600 mg sub formă de injecție, la fiecare 2 luni
Rilpivirină	comprimat de 25 mg o dată pe zi	900 mg sub formă de injecție	900 mg sub formă de injecție, la fiecare 2 luni

Atunci când începeți pentru prima dată tratamentul cu Vocabria, puteți decide împreună cu medicul dumneavoastră să începeți tratamentul prin administrarea de comprimate de Vocabria sau să începeți tratamentul direct cu o injecție de Vocabria:

Dacă decideți să începeți tratamentul prin administrarea de comprimate, medicul dumneavoastră vă va spune:

- să luați un comprimat de Vocabria de 30 mg și un comprimat de rilpivirină de 25 mg, o dată pe zi, timp de aproximativ **o lună**.
- după aceea vi se vor administra **injecții lunar sau la interval de 2 luni**.

Această primă lună în care administrați comprimate de Vocabria și rilpivirină este denumită **perioadă de tratament preliminar oral**. Ea permite medicului dumneavoastră să evalueze dacă este adecvat să înceapă administrarea injecțiilor lunare.

Cum să luați comprimatele

Comprimatele de Vocabria trebuie înghițite cu o cantitate mică de apă.

Vocabria poate fi administrat împreună cu sau fără alimente. Cu toate acestea, atunci când Vocabria este administrat simultan cu rilpivirina, comprimatele trebuie luate împreună cu alimente.

Dacă nu vi se poate administra injecția de Vocabria

Dacă nu vă puteți prezenta la vizită pentru a vi se administra injecția cu Vocabria, medicul dumneavoastră vă poate recomanda să luați în loc Vocabria sub formă de comprimate sau alt tratament HIV, până vi se pot administra din nou injecțiile.

Medicamente antiacide

Antiacidele utilizate pentru tratarea **indigestiei** și **arsurilor gastroesofagiene** pot împiedica absorbția Vocabria comprimate în organism și îi pot reduce eficacitatea.

Nu administrați niciun antiacid în interval de 2 ore înainte de a lua Vocabria sau timp de cel puțin 4 ore după ce l-ați luat. Adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări suplimentare privind administrarea medicamentelor care scad nivelul acidului gastric (antiacide) împreună cu Vocabria comprimate.

Dacă luați mai mult Vocabria decât trebuie

Dacă luați prea multe comprimate de Vocabria, **adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări**. Dacă este posibil, arătați-le flaconul cu comprimate de Vocabria.

Dacă uitați să luați Vocabria

Dacă observați că ați uitat cu mai puțin de 12 ore înainte de momentul la care luați de obicei Vocabria, luați comprimatul omis cât mai curând posibil. Dacă observați că ați uitat după 12 ore, nu mai luați doza respectivă și administrați următoarea doză ca în mod obișnuit.

➔ **Nu luați o doză dublă** pentru a compensa doza omisă.

Dacă aveți vărsături la mai puțin de 4 ore de la administrarea Vocabria, luați un alt comprimat. Dacă aveți vărsături după mai mult de 4 ore de la administrarea Vocabria, nu este necesar să luați un alt comprimat până la momentul programat pentru doza următoare.

Nu întrerupeți tratamentul cu Vocabria fără recomandarea medicului dumneavoastră.

Luați Vocabria atât timp cât vă recomandă medicul dumneavoastră. Nu opriți tratamentul decât dacă vă spune medicul dumneavoastră.

Dacă aveți întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Opriti utilizarea Vocabria și solicitați imediat asistență medicală dacă observați oricare dintre următoarele simptome:

- pete roșii plate, în formă de țintă sau circulare pe partea superioară a corpului, adesea cu vezicule în centru, descuamarea pielii, ulceratii ale gurii, gâtului, nasului, organelor genitale și ochilor. Aceste erupții pe piele grave pot fi precedate de febră și simptome asemănătoare gripei (sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică). Aceste reacții pe piele grave sunt foarte rare (pot afecta **până la 1 din 10.000 de persoane**)

Reacții alergice

Vocabria conține cabotegravir, care este un inhibitor de integrază. Inhibitorii de integrază, inclusiv cabotegravir pot cauza o reacție alergică gravă denumită reacție de hipersensibilitate.

Dacă prezentați următoarele simptome:

- reacție la nivelul pielii (*erupție pe piele, urticarie*)
- temperatură mare (*febră*)
- lipsă de energie (*oboseală*)
- umflare, uneori a feței sau gurii (*angioedem*), cauzând dificultăți la respirație
- dureri musculare sau articulare

➔ **Mergeți imediat la medic.** Medicul dumneavoastră poate decide să vă efectueze analize de ficat, rinichi sau de sânge și vă poate recomanda să întrerupeți tratamentul cu Vocabria.

Reacții adverse foarte frecvente

Acestea pot afecta **mai mult de 1 din 10** persoane:

- durere de cap
- senzație de căldură (*febră*).

Reacții adverse frecvente

Acestea pot afecta **mai puțin de 1 din 10** persoane:

- depresie
- anxietate
- vise anormale
- dificultate de a dormi (*insomnie*)
- amețeli
- senzație de rău (*greață*)
- vărsături
- durere de stomac (*durere abdominală*)
- eliminare de gaze intestinale (*flatulență*)
- diaree
- erupție cutanată tranzitorie
- dureri musculare (*mialgie*)
- lipsa energiei (*oboseală*)
- senzație de slăbiciune (astenii)
- stare generală de rău

- creștere în greutate.

Reacții adverse mai puțin frecvente

Acestea pot afecta **până la 1 din 100** persoane:

- tentativă de sinucidere sau gânduri de sinucidere (în special la pacienți care au avut anterior depresie sau probleme de sănătate mintală)
- reacție alergică (*hipersensibilitate*)
- mâncărime (*urticarie*)
- umflare, uneori a feței sau a gurii (*angioedem*), care provoacă dificultăți la respirație
- senzație de somn (*somnolență*)
- afectare hepatică (semnele pot include îngălbenire a pielii sau a albului ochilor, pierdere a poftei de mâncare, mâncărimi, sensibilitate la nivelul stomacului, scaune deschise la culoare sau urină neobișnuit de închisă la culoare)
- modificări ale rezultatelor testelor hepatice sanguine (creștere a valorilor *transaminazelor* sau creșterea valorilor *bilirubinei*).

Alte reacții adverse care se pot identifica în analizele de sânge

- o creștere a concentrațiilor lipazei (o substanță produsă de către pancreas)

Alte reacții adverse posibile

Persoanele care urmează tratamentul cu Vocabria și rilpivirină pentru HIV pot avea alte reacții adverse.

Pancreatită

Dacă prezentați dureri abdominale severe (la nivelul stomacului), acestea pot fi cauzate de o inflamație a pancreasului dumneavoastră (pancreatită).

➔ **Spuneți medicului dumneavoastră**, în special dacă durerea se extinde și se agravează.

Simptome de infecție sau inflamație

Persoanele cu infecție cu HIV în stadiu avansat (SIDA) au sistemul imunitar slăbit și sunt mai susceptibile să dezvolte infecții grave (*infecții oportuniste*). Atunci când încep tratamentul, sistemul lor imunitar devine mai puternic și astfel organismul lor începe să lupte împotriva infecțiilor.

Pot apărea simptome de infecție sau inflamație, cauzate fie:

- de infecții vechi, ascunse, care devin din nou active pe măsură ce organismul luptă împotriva lor
- sistemul imunitar care atacă țesuturile sănătoase ale organismului (*afecțiuni autoimune*).

Simptomele afecțiunilor autoimune pot apărea la multe luni după ce ați început să administrați medicamentul pentru tratarea infecției cu HIV.

Simptomele pot include:

- **slăbiciune** și/sau **durere musculară**
- **durere** sau **umflare** a articulațiilor
- **slăbiciune** apărută mai întâi la nivelul mâinilor și picioarelor, care avansează spre trunchi
- **palpitații** sau **tremurături**
- **hiperactivitate** (agitație și mișcare excesivă).

Dacă aveți orice fel de simptome de infecție și inflamație sau prezentați oricare dintre simptomele de mai sus:

➔ **Informați-l imediat pe medicul dumneavoastră.** Nu luați alte medicamente împotriva infecției fără recomandarea medicului dumneavoastră.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Vocabria

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și flacon după literele EXP. Data expirării se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Vocabria

Substanța activă este cabotegravir. Fiecare comprimat conține cabotegravir 30 mg.

Celelalte componente sunt:

Interiorul comprimatului:

Lactoză monohidrat
Celuloză microcristalină (E460)
Hipromeloză (E464)
Amidonglicolat de sodiu
Stereat de magneziu

Filmul comprimatului

Hipromeloză (E464)
Dioxid de titan (E171)
Macrogol (E1521)

Cum arată Vocabria și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate de Vocabria sunt ovale, de culoare albă, inscripționate cu „SV CTV” pe o parte.

Comprimatele filmate sunt furnizate în flacoane cu sistem de închidere securizat pentru copii.

Fiecare flacon conține 30 de comprimate filmate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

ViiV Healthcare BV

Van Asch van Wijckstraat 55H,
3811 LP Amersfoort
Olanda

Fabricant

Glaxo Wellcome, S.A.
Avda. Extremadura, 3
Aranda De Duero
Burgos 09400
Spania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

GlaxoSmithKline, s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf.: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

España

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.
Tel: + 34 900 923 501

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

es-ci@viivhealthcare.com

Franța

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Irlanda

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

ViiV Healthcare S.r.l
Tel: + 39 (0)45 7741600

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Portugalia

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

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.