

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

400 mg

Vocabria 400 mg sospensione iniettabile a rilascio prolungato

600 mg

Vocabria 600 mg sospensione iniettabile a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

400 mg

Ogni flaconcino contiene 400 mg di cabotegravir in 2 mL.

600 mg

Ogni flaconcino contiene 600 mg di cabotegravir in 3 mL.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile a rilascio prolungato.

Sospensione da bianco a rosa chiaro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Vocabria iniettabile è indicato, in associazione con rilpivirina iniettabile, per il trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 (HIV-1) negli adulti in soppressione virologica (HIV-1 RNA <50 copie/mL) con un regime antiretrovirale stabile, senza evidenza presente o passata di resistenza virale e di precedente fallimento virologico agli agenti della classe degli NNRTI e degli INI (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Vocabria deve essere prescritto da un medico con esperienza nella gestione dell'infezione da HIV.

Ogni iniezione deve essere somministrata da un operatore sanitario.

Vocabria iniettabile è indicato per il trattamento dell'infezione da HIV-1 in associazione con rilpivirina iniettabile, pertanto, si deve fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di rilpivirina iniettabile per il dosaggio raccomandato.

Prima di iniziare il trattamento con Vocabria iniettabile, gli operatori sanitari devono aver selezionato accuratamente i pazienti che accettano di impegnarsi a rispettare il calendario richiesto di

somministrazione e informarli circa l'importanza di rispettare le visite programmate al fine di contribuire a mantenere la soppressione virale, ridurre il rischio di rialzo viremico e il potenziale sviluppo di resistenza associati alla mancata assunzione delle dosi.

A seguito dell'interruzione di Vocabria e rilpivirina iniettabili, è essenziale adottare un regime antiretrovirale alternativo, totalmente soppressivo, non oltre un mese dopo l'ultima iniezione di Vocabria, quando somministrato mensilmente, e non oltre due mesi dopo l'ultima iniezione di Vocabria, quando somministrato ogni 2 mesi (vedere paragrafo 4.4).

L'operatore sanitario e il paziente possono decidere di usare cabotegravir compresse per la fase di induzione orale prima dell'inizio dell'iniezione di Vocabria, per valutare la tollerabilità di cabotegravir (vedere Tabella 1) o possono procedere direttamente con le iniezioni di Vocabria (vedere Tabella 2 per le raccomandazioni sul dosaggio basato sulla somministrazione mensile e Tabella 3 per quelle sul dosaggio basato sulla somministrazione ogni 2 mesi).

Posologia

Adulti

Fase di induzione orale

Quando utilizzati per la fase di induzione orale, cabotegravir orale e rilpivirina orale devono essere assunti per circa un mese (almeno 28 giorni), per valutare la tollerabilità a cabotegravir e rilpivirina (vedere paragrafo 4.4). Una compressa di cabotegravir da 30 mg deve essere assunta con una compressa di rilpivirina da 25 mg, una volta al giorno. Quando somministrato con rilpivirina, cabotegravir compresse deve essere assunto con un pasto (vedere informazioni sulla prescrizione di cabotegravir compresse).

Tabella 1 Schema posologico negli adulti per la fase di induzione orale

	FASE DI INDUZIONE ORALE
Medicinale	Per 1 mese (almeno 28 giorni), seguita dall'iniezione iniziale^a
Cabotegravir	30 mg una volta al giorno
Rilpivirina	25 mg una volta al giorno

^a vedere Tabella 2 per lo schema posologico per l'iniezione mensile e la Tabella 3 per lo schema posologico per l'iniezione ogni due mesi.

Somministrazione mensile

Iniezione iniziale (600 mg corrispondenti a 3 mL)

All'ultimo giorno della terapia antivirale corrente o della terapia di induzione orale, la dose iniziale di Vocabria iniettabile raccomandata negli adulti è di una singola iniezione intramuscolare da 600 mg. Vocabria iniettabile e rilpivirina iniettabile devono essere somministrati in sedi distinte del gluteo nel corso della stessa visita.

Iniezione di mantenimento (400 mg corrispondenti a 2 mL)

Dopo l'iniezione iniziale, la dose di mantenimento di Vocabria iniettabile negli adulti è pari ad una singola iniezione intramuscolare da 400 mg, una volta al mese. Vocabria iniettabile e rilpivirina iniettabile devono essere somministrati in sedi distinte del gluteo nel corso della stessa visita. I pazienti potranno ricevere le iniezioni fino a 7 giorni prima o dopo la data inizialmente programmata per l'iniezione mensile da 400 mg.

Tabella 2 Schema posologico raccomandato negli adulti per la somministrazione intramuscolare mensile.

	INIEZIONE INIZIALE	INIEZIONE DI MANTENIMENTO
Medicinale	Avvio direttamente con la fase iniettiva: mese 1 oppure Dopo la fase di induzione orale: mese 2	Un mese dopo l'iniezione iniziale e in seguito mensilmente
Vocabria	600 mg	400 mg
Rilpivirina	900 mg	600 mg

Somministrazione ogni 2 mesi

Iniezioni iniziali - a 1 mese di distanza l'una dall'altra (600 mg)

All'ultimo giorno della terapia antivirale corrente o della terapia di induzione orale, la dose iniziale di Vocabria iniettabile raccomandata negli adulti è di una singola iniezione intramuscolare da 600 mg..

A distanza di un mese, deve essere somministrata una seconda iniezione intramuscolare da 600 mg di Vocabria. I pazienti potranno ricevere la seconda iniezione da 600 mg fino a 7 giorni prima o dopo la data inizialmente programmata per la somministrazione.

Vocabria iniettabile e rilpivirina iniettabile devono essere somministrati in sedi distinte del gluteo nel corso della stessa visita.

Iniezioni di mantenimento - a 2 mesi di distanza l'una dall'altra (600 mg)

Dopo le iniezioni iniziali, la dose di Vocabria raccomandata per le iniezioni di mantenimento negli adulti è di una singola iniezione intramuscolare da 600 mg, somministrata ogni 2 mesi. Vocabria iniettabile e rilpivirina iniettabile devono essere somministrati in sedi distinte del gluteo nel corso della stessa visita. I pazienti potranno ricevere le iniezioni fino a 7 giorni prima o dopo la data inizialmente programmata per l'iniezione da 600 mg, ogni 2 mesi.

Tabella 3 Schema posologico raccomandato negli adulti per la somministrazione intramuscolare ogni 2 mesi

	INIEZIONI INIZIALI	INIEZIONI DI MANTENIMENTO
Medicinale	Avvio direttamente con la fase iniettiva: mesi 1 e 2 oppure Dopo la fase di induzione orale: mesi 2 e 3	Due mesi dopo l'ultima iniezione iniziale e in seguito ogni 2 mesi
Vocabria	600 mg	600 mg
Rilpivirina	900 mg	900 mg

Raccomandazioni posologiche quando si passa dalle iniezioni mensili a quelle ogni 2 mesi

I pazienti che passano da uno schema di iniezione di mantenimento mensile ad uno schema di iniezione di mantenimento ogni 2 mesi, devono ricevere una singola iniezione intramuscolare da 600 mg di cabotegravir un mese dopo l'ultima dose di iniezione di mantenimento da 400 mg e poi 600 mg ogni 2 mesi.

Raccomandazioni posologiche quando si passa dalle iniezioni ogni 2 mesi a quelle mensili

I pazienti che passano da uno schema di iniezione di mantenimento ogni 2 mesi ad uno schema di dosaggio di mantenimento mensile devono ricevere una singola iniezione intramuscolare da 400 mg di cabotegravir due mesi dopo l'ultima dose di iniezione di mantenimento da 600 mg e poi 400 mg mensilmente.

Dosi dimenticate

I pazienti che non si presentano ad una visita programmata per la somministrazione dell'iniezione dovranno essere sottoposti nuovamente a valutazione clinica per garantire che la ripresa della terapia sia appropriata. Vedere Tabelle 4 e 5 per le raccomandazioni di dosaggio dopo una mancata iniezione.

Mancata somministrazione di un'iniezione mensile

Se un paziente prevede di non potersi sottoporre alla visita programmata per l'iniezione entro il termine massimo di 7 giorni dalla data inizialmente stabilita, è possibile fare ricorso alla terapia orale (una compressa di cabotegravir da 30 mg e una compressa di rilpivirina da 25 mg, una volta al giorno) in sostituzione di un massimo di 2 visite consecutive di somministrazione mensile dell'iniezione. Nel caso in cui sia necessario sopperire alla mancanza di terapia per più di due mesi, ossia qualora vengano saltate più di due iniezioni mensili, si dovrà avviare un regime orale alternativo.

La prima dose della terapia orale deve essere assunta circa un mese (+/- 7 giorni) dopo le ultime iniezioni di Vocabria e rilpivirina. La somministrazione delle iniezioni dovrà essere ripresa l'ultimo giorno della somministrazione orale giornaliera, come raccomandato nella Tabella 4.

Tabella 4 **Raccomandazioni posologiche per Vocabria iniettabile dopo mancata somministrazione di più iniezioni o dopo terapia orale per i pazienti in terapia iniettiva mensile**

Tempo trascorso dall'ultima iniezione	Raccomandazione
≤ 2 mesi:	Proseguire con lo schema basato su iniezioni mensili da 400 mg non appena possibile.
>2 mesi:	Riavviare la terapia con una dose da 600 mg e poi continuare a seguire lo schema basato su iniezioni mensili da 400 mg.

Mancata somministrazione di un'iniezione con frequenza bimestrale

Se un paziente prevede di non potersi sottoporre alla visita programmata per l'iniezione di Vocabria entro il termine massimo di 7 giorni rispetto alla data inizialmente stabilita, è possibile sostituire una visita programmata per la somministrazione iniettiva bimestrale con la terapia orale (una compressa di cabotegravir da 30 mg e una compressa di rilpivirina da 25 mg, una volta al giorno). Nel caso in cui sia necessario sopperire alla mancanza di terapia per più di due mesi, ossia qualora venga saltata più di una iniezione bimestrale, si dovrà avviare un regime orale alternativo.

La prima dose della terapia orale dovrà essere assunta due mesi (+/- 7 giorni) dopo le ultime iniezioni di cabotegravir e rilpivirina. La somministrazione delle iniezioni dovrà essere ripresa l'ultimo giorno della somministrazione orale giornaliera, come raccomandato nella Tabella 5.

Tabella 5 Raccomandazioni posologiche per Vocabria iniettabile dopo mancata somministrazione di più iniezioni o dopo terapia orale per i pazienti in somministrazione iniettiva ogni 2 mesi

Mancata visita per iniezione	Tempo trascorso dall'ultima iniezione	Raccomandazione (tutte le iniezioni sono 3 mL)
Iniezione 2	≤2 mesi	Riprendere con un'iniezione da 600 mg non appena possibile e poi continuare con lo schema basato su iniezioni ogni 2 mesi.
	>2 mesi	Riavviare la terapia con la dose da 600 mg seguita da una seconda iniezione iniziale da 600 mg un mese dopo. Poi attenersi allo schema basato su iniezioni ogni 2 mesi.
Iniezione 3 o successiva	≤3 mesi	Riprendere con un'iniezione di 600 mg non appena possibile e poi continuare con lo schema basato su iniezioni ogni 2 mesi.
	>3 mesi	Riavviare la terapia con la dose da 600 mg seguita da una seconda iniezione iniziale da 600 mg un mese dopo. Poi attenersi allo schema basato su iniezioni ogni 2 mesi.

Anziani

Non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio nei pazienti anziani. Sono disponibili dati limitati sull'uso di cabotegravir nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio nei pazienti con compromissione renale da lieve a severa (CrCl <30 mL/min e non in dialisi) (vedere paragrafo 5.2). Cabotegravir non è stato studiato nei pazienti con malattia renale allo stadio terminale in terapia renale sostitutiva. Poiché cabotegravir è legato alle proteine per più del 99%, non si prevede che la dialisi alteri l'esposizione a cabotegravir. Se somministrato a un paziente in terapia renale sostitutiva, cabotegravir deve essere usato con cautela.

Compromissione epatica

Non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (Child-Pugh A o B). Cabotegravir non è stato studiato nei pazienti con compromissione epatica severa (Child-Pugh C, [vedere paragrafo 5.2]). Se somministrato a un paziente con compromissione epatica severa, cabotegravir deve essere usato con cautela.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Vocabria nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Per uso intramuscolare. Si deve prestare attenzione per evitare l'iniezione accidentale in un vaso sanguigno.

Vocabria iniettabile deve essere somministrato da un operatore sanitario. Per le istruzioni sulla somministrazione, vedere "Istruzioni per l'uso" nel foglio illustrativo.

Vocabria iniettabile deve essere sempre co-somministrato con rilpivirina iniettabile. L'ordine in cui vengono praticate le iniezioni non è importante. Per il dosaggio raccomandato, consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto di rilpivirina iniettabile.

Quando viene somministrato Vocabria iniettabile, gli operatori sanitari devono prendere in considerazione l'indice di massa corporea (*Body Mass Index* - BMI) del paziente per assicurarsi che la lunghezza dell'ago sia sufficiente a raggiungere il muscolo nel gluteo.

Tenere il flaconcino saldamente e agitare energicamente per 10 secondi interi. Capovolgere il flaconcino e controllare la risospensione. Deve avere un aspetto uniforme. Se la sospensione non è uniforme, agitare di nuovo il flaconcino. La presenza di piccole bolle d'aria è normale.

Le iniezioni devono essere somministrate in sede ventrogluteale (raccomandata) o dorsogluteale.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Uso concomitante con rifampicina, rifapentina, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoina o fenobarbital (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Rischio di resistenza a seguito di interruzione del trattamento

Per ridurre al minimo il rischio di sviluppo di resistenza virale è essenziale adottare un regime antiretrovirale alternativo, completamente soppressivo, non oltre un mese dall'ultima iniezione di Vocabria, quando viene somministrato mensilmente, e non oltre due mesi dopo l'ultima iniezione di Vocabria, quando viene somministrato ogni 2 mesi.

In caso di sospetto di fallimento virologico, deve essere tempestivamente adottato un regime alternativo.

Proprietà inerenti la lunga durata d'azione di Vocabria iniettabile

Le concentrazioni residue di cabotegravir possono rimanere nella circolazione sistemica dei pazienti per periodi prolungati (fino a 12 mesi o più), pertanto, i medici devono tenere in considerazione le caratteristiche di rilascio prolungato di Vocabria iniettabile qualora il medicinale venga sospeso (vedere paragrafi 4.5, 4.6, 4.7 e 4.9).

Fattori basali associati al fallimento virologico

Prima di iniziare il regime, si deve tenere conto del fatto che un'analisi multivariata ha indicato che una combinazione di almeno 2 dei seguenti fattori basali possa essere associata ad un aumento del rischio di fallimento virologico: mutazioni archiviate di resistenza a rilpivirina, sottotipo A6/A1 dell'HIV-1 o BMI ≥ 30 kg/m². Nei pazienti con un'anamnesi di trattamento incompleta o incerta, senza analisi di resistenza pre-trattamento, è necessaria cautela in presenza di un BMI ≥ 30 kg/m² o di sottotipo A6/A1 dell'HIV-1 (vedere paragrafo 5.1).

Reazioni di ipersensibilità

Reazioni di ipersensibilità sono state riportate in associazione con altri inibitori dell'integrasi. Queste reazioni erano caratterizzate da eruzione cutanea, sintomi sistemici, e talvolta, disfunzioni d'organo, incluso danno epatico. La somministrazione di una terapia di induzione orale con cabotegravir è stata utilizzata negli studi clinici per determinare se i pazienti possano essere a rischio di una reazione di ipersensibilità. Sebbene finora non siano state osservate reazioni di questo tipo associate a Vocabria, i medici devono prestare attenzione e interrompere immediatamente Vocabria e altri medicinali sospetti, qualora si sviluppino segni o sintomi di ipersensibilità (che comprendono, a titolo esemplificativo, eruzione cutanea severa o eruzione cutanea accompagnata da febbre, malessere generale, stanchezza, dolori muscolari o articolari, vescicole, lesioni orali, congiuntivite, edema facciale, epatite, eosinofilia o angioedema). Deve essere monitorato lo stato clinico, comprese le aminotransferasi epatiche, e deve essere intrapresa una terapia appropriata. (vedere paragrafo 4.2, "Proprietà inerenti la lunga durata d'azione di Vocabria iniettabile" e paragrafo 5.1).

Epatotossicità

Epatotossicità è stata segnalata in un numero limitato di pazienti trattati con Vocabria con o senza malattia epatica preesistente nota (vedere paragrafo 4.8). La somministrazione di una terapia di induzione orale con cabotegravir è stata utilizzata negli studi clinici per determinare se i pazienti possano essere a rischio di una reazione di epatotossicità. Si raccomanda il monitoraggio dei parametri biochimici epatici e il trattamento con Vocabria deve essere interrotto in caso di sospetta epatotossicità (vedere “Proprietà inerenti la lunga durata d’azione di Vocabria iniettabile”).

Co-infezione da HBV/HCV

I pazienti con co-infezione da virus dell’epatite B sono stati esclusi dagli studi con Vocabria. Non è raccomandato iniziare il trattamento con Vocabria nei pazienti con co-infezione da virus dell’epatite B. I medici devono fare riferimento alle attuali linee guida di trattamento per la gestione dell’infezione da HIV nei pazienti con infezione concomitante da virus dell’epatite B.

Sono disponibili dati limitati nei pazienti con co-infezione da virus dell’epatite C. Il monitoraggio della funzione epatica è raccomandato nei pazienti con infezione concomitante da virus dell’epatite C.

Interazioni con altri medicinali

Occorre prestare attenzione nel prescrivere Vocabria iniettabile con medicinali che possono ridurne l’esposizione (vedere paragrafo 4.5).

La co-somministrazione di Vocabria iniettabile con rifabutina non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Trasmissione dell’HIV

Sebbene un’efficace soppressione virale con la terapia antiretrovirale abbia dimostrato di ridurre notevolmente il rischio di trasmissione sessuale, un rischio residuo non può essere escluso. Si devono prendere precauzioni per prevenire la trasmissione in accordo con le linee guida nazionali.

Sindrome da riattivazione immunitaria

Nei pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria severa al momento dell’istituzione della terapia antiretrovirale di associazione (*combination antiretroviral therapy* - CART), può insorgere una reazione infiammatoria a patogeni opportunisti asintomatici o residuali che può causare condizioni cliniche gravi o il peggioramento dei sintomi. Solitamente, tali reazioni sono state osservate entro le primissime settimane o mesi dall’inizio della CART. Esempi indicativi sono la retinite da citomegalovirus, le infezioni micobatteriche generalizzate e/o focali e la polmonite da *Pneumocystis jirovecii*. Qualsiasi sintomo infiammatorio deve essere valutato e, se necessario, deve essere instaurato un trattamento adeguato. Sono stati anche segnalati disturbi autoimmuni (come il morbo di Graves e l’epatite autoimmune) in un contesto di riattivazione immunitaria; tuttavia il tempo di insorgenza segnalato è più variabile e tali eventi possono verificarsi molti mesi dopo l’inizio del trattamento.

Infezioni opportunistiche

I pazienti devono essere avvisati che Vocabria o qualsiasi altra terapia antiretrovirale non guarisce l’infezione da HIV e che essi possono ancora sviluppare infezioni opportunistiche e altre complicanze dell’infezione da HIV. Pertanto, i pazienti devono rimanere sotto stretta osservazione clinica da parte dei medici esperti nel trattamento di tali patologie associate all’HIV.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d’interazione

Vocabria iniettabile in associazione con rilpivirina iniettabile, è indicato per il trattamento dell’HIV-1, pertanto, è necessario consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto di rilpivirina iniettabile per le interazioni associate.

Effetto di altri medicinali sulla farmacocinetica di cabotegravir

Cabotegravir è metabolizzato principalmente dall'enzima uridina difosfato glucuronosil transferasi (UGT) 1A1 e in misura minore da UGT1A9. Si prevede che i medicinali che sono potenti induttori di UGT1A1 o UGT1A9 riducano le concentrazioni plasmatiche di cabotegravir, con conseguente mancanza di efficacia (vedere paragrafo 4.3 e Tabella 6 di seguito). Nei lenti metabolizzatori di UGT1A1, che esprimono una inibizione clinica massima di UGT1A1, l'AUC, la C_{max} e la C_{tau} medie di cabotegravir orale sono aumentate fino a 1,5 volte. L'impatto di un inibitore UGT1A1 può essere leggermente più marcato, tuttavia, considerando i margini di sicurezza di cabotegravir, questo aumento non dovrebbe essere clinicamente rilevante. Non sono pertanto raccomandati aggiustamenti del dosaggio per Vocabria in presenza di inibitori dell'UGT1A1 (ad esempio, atazanavir, erlotinib, sorafenib).

Cabotegravir è un substrato della glicoproteina-P (P-gp) e della *breast cancer resistance protein* (BCRP), tuttavia, a causa della sua elevata permeabilità, non è prevista alcuna alterazione nell'assorbimento quando co-somministrato con inibitori di P-gp o BCRP.

Effetto di cabotegravir sulla farmacocinetica di altri medicinali

In vivo, cabotegravir non ha avuto un effetto su midazolam, un substrato del citocromo P450 (CYP) 3A4. *In vitro*, cabotegravir non ha indotto CYP1A2, CYP2B6, o CYP3A4.

In vitro cabotegravir ha inibito i trasportatori degli anioni organici (OAT)1 ($IC_{50}=0,81 \mu M$) e OAT3 ($IC_{50}=0,41 \mu M$). Pertanto, si consiglia cautela nella co-somministrazione con medicinali substrati di OAT1/3 con scarso indice terapeutico (ad esempio metotrexato).

Le iniezioni di Vocabria e rilpivirina sono da utilizzarsi come un regime completo per il trattamento dell'infezione da HIV-1 e non devono essere somministrate con altri medicinali antiretrovirali per il trattamento dell'HIV. Le seguenti informazioni relative alle interazioni farmacologiche con altri medicinali antiretrovirali sono fornite nel caso in cui le iniezioni di Vocabria e rilpivirina vengano interrotte e sia necessario avviare una terapia antivirale alternativa (vedere paragrafo 4.4). Sulla base del profilo di interazione farmacologica *in vitro* e clinico, non ci si aspetta che cabotegravir alteri le concentrazioni di altri farmaci antiretrovirali, compresi gli inibitori della proteasi, gli inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa, gli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa, gli inibitori dell'integrasi, gli inibitori dell'entrata o ibalizumab.

Non sono stati effettuati studi di interazione farmacologica con cabotegravir iniettabile. I dati di interazione farmacologica forniti nella Tabella 6 sono stati ottenuti da studi con cabotegravir orale (aumento indicato come “↑”, diminuzione come “↓”, nessun cambiamento come “↔”, area sotto la curva della concentrazione verso tempo come “AUC”, concentrazione massima osservata come “ C_{max} ”, concentrazione alla fine dell'intervallo di dose come “ C_{τ} ”).

Tabella 6 Interazioni farmacologiche

Medicinali per aree terapeutiche	Interazione Variazione della media geometrica (%)	Raccomandazioni relative alla co-somministrazione
<i>Medicinali antivirali contro l'HIV-1</i>		
Inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa: Etravirina	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 1% C _{max} ↑ 4% Cτ ↔ 0%	Etravirina non ha modificato in modo significativo la concentrazione plasmatica di cabotegravir. Nessun aggiustamento della dose di Vocabria è necessario quando si iniziano le iniezioni dopo l'uso di etravirina.
Inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa: Rilpivirina	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 5% Cτ ↑ 14% Rilpivirina ↔ AUC ↓ 1% C _{max} ↓ 4% Cτ ↓ 8%	Rilpivirina non ha modificato in modo significativo la concentrazione plasmatica di cabotegravir. Nessun aggiustamento della dose di Vocabria iniettabile è necessario quando co-somministrato con rilpivirina.
<i>Anticonvulsivanti</i>		
Carbamazepina Oxcarbazepina Fenitoina Fenobarbital	Cabotegravir ↓	Induttori metabolici possono ridurre in modo significativo la concentrazione plasmatica di cabotegravir. La co-somministrazione è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
<i>Antimicobatterici</i>		
Rifampicina	Cabotegravir ↓ AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 6%	Rifampicina ha significativamente diminuito la concentrazione plasmatica di cabotegravir, che probabilmente comporta una perdita di effetto terapeutico. Non sono state stabilite raccomandazioni sul dosaggio per la co-somministrazione di Vocabria con rifampicina e la co-somministrazione di Vocabria con rifampicina è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
Rifapentina	Cabotegravir ↓	Rifapentina può diminuire significativamente le concentrazioni plasmatiche di cabotegravir. La co-somministrazione è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
Rifabutina	Cabotegravir ↓ AUC ↓ 21% C _{max} ↓ 17% Cτ ↓ 8%	Rifabutina può diminuire significativamente le concentrazioni plasmatiche di cabotegravir. La co-somministrazione deve essere evitata.
<i>Contraccettivi orali</i>		
Etinil estradiolo (EE) e Levonorgestrel (LNG)	EE ↔ AUC ↑ 2% C _{max} ↓ 8% Cτ ↔ 0% LNG ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 5% Cτ ↑ 7%	Cabotegravir non ha modificato significativamente le concentrazioni plasmatiche di etinil estradiolo e levonorgestrel in misura clinicamente rilevante. Nessun aggiustamento della dose dei contraccettivi orali è necessario quando co-somministrati con Vocabria.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di cabotegravir in donne in gravidanza sono in numero limitato. L'effetto di Vocabria sulla gravidanza umana è sconosciuto.

Cabotegravir non è risultato teratogeno quando studiato in femmine gravide di ratto e coniglio, ma esposizioni superiori alla dose terapeutica hanno mostrato tossicità riproduttiva negli animali (vedere paragrafo 5.3). La rilevanza per la gravidanza umana non è nota.

Vocabria iniettabile non è raccomandato durante la gravidanza a meno che il beneficio atteso giustifichi il potenziale rischio per il feto.

Cabotegravir è stato rilevato nella circolazione sistemica fino a 12 mesi o più dopo un'iniezione (vedere paragrafo 4.4).

Allattamento

Sulla base dei dati negli animali, si prevede che cabotegravir venga secreto nel latte umano, anche se ciò non è stato confermato negli esseri umani. Cabotegravir può essere presente nel latte umano fino a 12 mesi o più dopo l'ultima iniezione di cabotegravir.

Si raccomanda che le donne con infezione da HIV non allattino al seno in nessuna circostanza, al fine di evitare la trasmissione dell'HIV.

Fertilità

Non vi sono dati sugli effetti di cabotegravir sulla fertilità umana maschile o femminile. Gli studi sugli animali non indicano effetti di cabotegravir sulla fertilità maschile o femminile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

I pazienti devono essere informati che sono stati osservati capogiri, stanchezza e sonnolenza durante il trattamento con Vocabria iniettabile. Lo stato clinico del paziente e il profilo delle reazioni avverse di Vocabria iniettabile devono essere tenuti in considerazione quando si valuta la capacità del paziente di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse (AR) segnalate più frequentemente dagli studi sul dosaggio mensile sono state reazioni nel sito di iniezione (fino all'84%), cefalea (fino al 12%) e piressia⁴(10%).

Le AR segnalate più frequentemente dallo studio ATLAS-2M, al dosaggio ogni 2 mesi, sono state reazioni nel sito di iniezione (76%), cefalea (7%) e piressia⁴ (7%).

Tabella delle reazioni avverse

Le AR identificate per cabotegravir o rilpivirina sono elencate nella Tabella 7 della classificazione per sistemi e organi e per frequenza. Le frequenze sono definite come molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$).

Tabella 7 Sintesi in forma tabellare delle reazioni avverse¹

Classificazione per sistemi e organi (System Organ Class-SOC) secondo MedDRA	Categoria di frequenza	AR per il regime Vocabria + rilpivirina
Disturbi psichiatrici	Comune	Depressione Ansia Sogni anormali Insonnia
	Non comune	Tentato suicidio; idea suicida (in particolare nei pazienti con anamnesi pre-esistente di malattie psichiatriche)
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea
	Comune	Capogiro
	Non comune	Sonnolenza Reazioni vasovagali (in risposta alle iniezioni)
Patologie gastrointestinali	Comune	Nausea Vomito Dolore addominale ² Flatulenza Diarrea
Patologie epatobiliari	Non comune	Epatotossicità
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Eruzione cutanea ³
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Mialgia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Reazioni nel sito di iniezione (dolore e fastidio, noduli e indurimento) Piresia ⁴
	Comune	Reazioni nel sito di iniezione (tumefazione, eritema, prurito, lividura, calore, ematoma) Stanchezza Astenia Malessere
	Non comune	Reazioni nel sito di iniezione (cellulite, ascesso, anestesia, emorragia, alterazione del colore)
Esami diagnostici	Comune	Peso aumentato
	Non comune	Transaminasi aumentate Bilirubina ematica aumentata

¹ La frequenza delle AR identificate si basa su tutti i casi segnalati di eventi e non si limita a quelli considerati dall'investigatore come almeno possibilmente correlati.

² Il dolore addominale include il seguente gruppo di termini stabilito da MedDRA: dolore addominale, dolore addominale superiore.

³ Eruzione cutanea include il seguente gruppo di termini stabilito da MedDRA: eruzione cutanea, eruzione eritematosa, eruzione cutanea generalizzata, eruzione cutanea maculare, eruzione cutanea maculo-papulare, eruzione cutanea morbilliforme, eruzione cutanea papulare, eruzione cutanea pruriginosa.

⁴ Piresia include il seguente gruppo di termini stabilito da MedDRA: sensazione di caldo, temperatura corporea aumentata.

Il profilo di sicurezza complessivo alla settimana 96 e alla settimana 124 nello studio FLAIR è stato coerente con quello osservato alla settimana 48, senza che siano state identificate nuove segnalazioni relative al profilo di sicurezza. Nella fase di estensione dello studio FLAIR, iniziando la somministrazione di Vocabria e rilpivirina direttamente con la fase iniettiva, non sono stati identificati nuovi segnali relativi al profilo di sicurezza legati all'omissione della fase di induzione orale (vedere sezione 5.1).

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Reazioni locali nel sito di iniezione (injection site reactions - ISR)

Fino all'1% dei soggetti ha interrotto il trattamento con Vocabria più rilpivirina a causa delle ISR. Con il dosaggio mensile, fino all'84% dei soggetti ha riportato reazioni nel sito di iniezione; su 30393 iniezioni, sono state segnalate 6815 ISR. Con il dosaggio ogni 2 mesi, il 76% dei pazienti ha riportato reazioni nel sito di iniezione; su 8470 iniezioni, sono state segnalate 2507 ISR.

La severità delle reazioni è stata generalmente lieve (Grado 1, 70% - 75% dei soggetti) o moderata (Grado 2, 27% - 36% dei soggetti). Il 3 - 4% dei soggetti ha manifestato ISR severo (Grado 3). La durata mediana di tutti gli eventi ISR è stata di 3 giorni. La percentuale di soggetti che hanno riportato ISR si è ridotta nel tempo.

Aumento del peso

Alla settimana 48, negli studi FLAIR e ATLAS, i soggetti trattati con Vocabria più rilpivirina hanno presentato un aumento mediano di peso di 1,5 kg; i soggetti del gruppo che continuavano il regime antiretrovirale in corso (CAR) presentavano un aumento mediano di peso pari a 1,0 kg (nell'analisi aggregata). Nei singoli studi FLAIR e ATLAS, gli aumenti medi di peso nei bracci Vocabria più rilpivirina sono stati rispettivamente di 1,3 kg e 1,8 kg, a fronte di 1,5 kg e 0,3 kg nei bracci CAR.

Alla settimana 48, nello studio ATLAS-2M l'aumento mediano di peso in entrambi i bracci di Vocabria più rilpivirina, con somministrazione mensile e 2 volte al mese, è stato di 1,0 kg.

Variazioni dei parametri chimici di laboratorio

Piccoli aumenti non progressivi della bilirubina totale (senza ittero clinico) sono stati osservati con il trattamento con Vocabria più rilpivirina. Queste alterazioni non sono considerate clinicamente rilevanti in quanto probabilmente riflettono la competizione tra cabotegravir e bilirubina non coniugata per una comune via di eliminazione (UGT1A1).

Durante gli studi clinici, sono stati osservati livelli elevati di transaminasi (AST/ALT) nei soggetti trattati con Vocabria più rilpivirina. Questi aumenti sono stati principalmente attribuiti ad epatiti virali acute. Alcuni soggetti in terapia orale hanno presentato un innalzamento delle transaminasi attribuito a sospetta epatotossicità correlata al farmaco; tali alterazioni si sono dimostrate reversibili con l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Durante gli studi clinici con Vocabria più rilpivirina sono stati osservati livelli elevati di lipasi; aumenti delle lipasi di grado 3 e 4 si sono verificati con una maggiore incidenza con Vocabria più rilpivirina rispetto alla CAR. Questi aumenti sono stati generalmente asintomatici e non hanno portato alla sospensione di Vocabria più rilpivirina. Un caso di pancreatite ad esito fatale con lipasi di grado 4 e presenza di fattori confondenti (compresa un'anamnesi di pancreatite) è stato riportato nello studio ATLAS-2M, per il quale non può essere escluso il nesso di causalità col regime iniettabile.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non esiste alcun trattamento specifico per il sovradosaggio di Vocabria. In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere trattato, se necessario, con terapie di supporto con un appropriato monitoraggio.

È noto che cabotegravir è altamente legato alle proteine plasmatiche, quindi, è improbabile che la dialisi determini una significativa riduzione del medicinale dall'organismo. La gestione del sovradosaggio di Vocabria iniettabile non può prescindere dalla considerazione dell'esposizione prolungata del medicinale dopo un'iniezione.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antivirali per uso sistemico, inibitore dell'integrasi, codice ATC: J05AJ04

Meccanismo d'azione

Cabotegravir inibisce l'integrasi dell'HIV legandosi al sito attivo dell'integrasi e bloccando la fase di trasferimento del filamento (*strand transfer*) dell'integrazione dell'acido desossiribonucleico (DNA) retrovirale, essenziale per il ciclo di replicazione dell'HIV.

Effetti farmacodinamici

Attività antivirale in coltura cellulare

Cabotegravir ha mostrato un'attività antivirale verso ceppi wild-type HIV-1 di laboratorio ad una concentrazione media di cabotegravir 0,22 nM, valori necessari a ridurre la replicazione virale del 50% (EC₅₀) nelle cellule della frazione mononucleata del sangue periferico (PBMC), di 0,74 nM nelle cellule 293T e di 0,57 nM nelle cellule MT-4. Cabotegravir ha mostrato attività antivirale in coltura cellulare verso un gruppo di 24 isolati clinici di HIV-1 (tre per ogni isolato del gruppo M nei sottotipi, A, B, C, D, E, F, e G, e 3 del gruppo O) con valori di EC₅₀ che variavano da 0,02 nM a 1,06 nM, per HIV-1. I valori di EC₅₀ di cabotegravir contro tre isolati clinici di HIV-2 variavano da 0,10 nM a 0,14 nM. Non sono disponibili dati clinici nei pazienti con HIV-2.

Attività antivirale in associazione con altri medicinali

Nessun medicinale con attività anti-HIV intrinseca è risultato antagonista all'attività antiretrovirale di cabotegravir (le analisi *in vitro* sono state condotte in associazione con rilpivirina, lamivudina, tenofovir ed emtricitabina).

Resistenza in vitro

Attività verso il ceppo *wild-type* HIV-1 e verso ceppi resistenti: nel corso di passaggi seriali fino a 112 giorni con ceppo HIV-1 IIIIB, non sono stati osservati virus che abbiano prodotto un aumento dell'EC₅₀ di cabotegravir > di 10 volte. Nel corso di passaggio seriale con HIV-1 *wild-type* (con polimorfismo T124A), in presenza di cabotegravir, sono emerse le seguenti mutazioni nell'integrasi (IN): Q146L (intervallo del *fold-change* [FC]: 1,3-4,6), S153Y (intervallo del FC: 2,8-8,4) e I162M (FC: 2,8).

Come sopra riportato, l'identificazione della T124A è da considerarsi la selezione di una variante minoritaria preesistente che non comporta diversa suscettibilità a cabotegravir. Non sono state selezionate sostituzioni amminoacidiche nella regione dell'integrasi durante passaggio seriale con ceppo *wild-type* HIV-1 NL-432, in presenza di cabotegravir 6,4 nM, fino a 56 giorni.

In presenza di mutanti con sostituzioni multiple, è stato osservato un FC più elevato in mutanti contenenti la Q148K o Q148R. La E138K/Q148H ha comportato una diminuzione di 0,92 volte della sensibilità a cabotegravir, ma la E138K/Q148R ha comportato una diminuzione della sensibilità di 12 volte e la E138K/Q148K ha comportato una diminuzione di 81 volte della sensibilità a cabotegravir. Le

G140C/Q148R e G140S/Q148R hanno determinato rispettivamente una diminuzione di 22 e 12 volte della sensibilità a cabotegravir. Mentre la N155H non ha alterato la sensibilità a cabotegravir, la N155H/Q148R ha comportato una diminuzione di 61 volte della sensibilità a cabotegravir. Altre mutazioni multiple che hanno comportato una variazione del FC tra 5 e 10 sono: T66K/L74M (FC=6,3), G140S/Q148K (FC=5,6), G140S/Q148H (FC=6,1) e E92Q/N155H (FC=5,3).

Resistenza in vivo

Il numero dei soggetti che hanno soddisfatto i criteri di fallimento virologico confermato (*Confirmed Virologic Failure - CVF*) è risultato basso nell'analisi aggregata degli studi FLAIR e ATLAS. Nell'analisi aggregata, si sono osservati 7 CVF nel regime cabotegravir più rilpivirina (7/591, 1,2%) e 7 CVF nel regime antiretrovirale in corso (7/591, 1,2%). I tre CVF nel regime cabotegravir più rilpivirina nello studio FLAIR con analisi di resistenza presentavano un sottotipo A1. Inoltre, 2 dei 3 CVF presentavano una sostituzione emergente Q148R associata a resistenza agli inibitori dell'integrasi mentre uno dei tre presentava una G140R con ridotta sensibilità fenotipica a cabotegravir. Tutti e 3 i CVF avevano una sostituzione associata alla resistenza a rilpivirina: K101E, E138E/A/K/T o E138K, e due dei tre hanno mostrato una ridotta sensibilità fenotipica a rilpivirina. I 3 CVF nello studio ATLAS appartenevano al sottotipo A, A1 e AG. Uno dei tre CVF aveva la sostituzione N155H associata alla resistenza agli inibitori dell'integrasi al fallimento con ridotta sensibilità fenotipica a cabotegravir. Tutti e tre i CVF avevano una sostituzione associata alla resistenza a rilpivirina al fallimento: E138A, E138E/K o E138K, e mostravano una ridotta sensibilità fenotipica a rilpivirina. In due di questi tre CVF, le sostituzioni associate a resistenza a rilpivirina osservate al fallimento sono state osservate anche al basale nel PBMC HIV-1 DNA. Il settimo CVF (FLAIR) è relativo ad un partecipante che non ha mai ricevuto un'iniezione.

Le sostituzioni associate alla resistenza a cabotegravir iniettabile a lunga durata d'azione, osservate nell'analisi aggregata degli studi ATLAS e FLAIR, sono state G140R (n=1), Q148R (n=2) e N155H (n=1).

Nello studio ATLAS-2M, 10 soggetti hanno soddisfatto i criteri del CVF alla settimana 48: 8 soggetti (1,5%) nel braccio Q8W e 2 soggetti (0,4%) nel braccio Q4W. Otto soggetti hanno soddisfatto i criteri del CVF prima o al *timepoint* della settimana 24.

Al basale nel braccio Q8W, 5 soggetti presentavano mutazioni associate alla resistenza a rilpivirina Y181Y/C + H221H/Y, Y188Y/F/H/L, Y188L, E138A o E138E/A e 1 soggetto aveva una mutazione di resistenza a cabotegravir, G140G/R (oltre alla suddetta mutazione associata alla resistenza a rilpivirina Y188Y/F/H/L). Al *timepoint* di sospetto fallimento virologico (SVF), nel braccio Q8W, 6 soggetti avevano mutazioni associate alla resistenza a rilpivirina, di cui 2 soggetti avevano anche la K101E e 1 soggetto aveva anche la E138E/K dal basale al *timepoint* SVF. Il FC di rilpivirina era al di sopra del *cut-off* biologico per 7 soggetti e variava da 2,4 a 15. Cinque dei 6 soggetti con sostituzione associata a resistenza a rilpivirina, avevano anche sostituzioni associate a resistenza agli INSTI (*integrase strand-transfer inhibitors*), N155H (n=2); Q148R; Q148Q/R + N155N/H (n=2). La sostituzione INSTI, L74I, è stata osservata in 4 soggetti su 7. Il test genotipico e fenotipico per integrasi non ha dato esito per un soggetto, mentre per un altro soggetto il test fenotipico per cabotegravir non è stato disponibile. I FC per i soggetti del braccio Q8W variavano da 0,6 a 9,1 per cabotegravir, da 0,8 a 2,2 per dolutegravir e da 0,8 a 1,7 per bictegravir.

Nel braccio Q4W, nessuno presentava sostituzioni associate a resistenza a rilpivirina o a INSTI, al basale. Un soggetto presentava la sostituzione NNRTI, G190Q, in combinazione con il polimorfismo NNRTI, V189I. Al *timepoint* di SVF, un soggetto ha sviluppato mutazioni associate a resistenza a rilpivirina, K101E + M230L, mentre l'altro manteneva le sostituzioni NNRTI G190Q + V189I con l'aggiunta di V179V/I. Entrambi i soggetti hanno mostrato una ridotta sensibilità fenotipica a rilpivirina. Entrambi i soggetti avevano anche mutazioni associate alla resistenza agli INSTI, sia la Q148R + E138E/K o la N155N/H alla SVF e 1 soggetto aveva una ridotta sensibilità a cabotegravir. Nessuno dei soggetti aveva la sostituzione INSTI, L74I. I FC per i soggetti del braccio Q4W erano 1,8 e 4,6 per cabotegravir, 1,0 e 1,4 per dolutegravir e 1,1 e 1,5 per bictegravir.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di Vocabria più rilpivirina è stata valutata in due studi di non inferiorità di Fase III, randomizzati, multicentrici, con controllo attivo, a bracci paralleli, in aperto, FLAIR (studio 201584) e ATLAS (studio 201585). L'analisi primaria è stata condotta dopo che tutti i soggetti avevano completato la loro visita alla settimana 48 o interrotto prematuramente lo studio.

Pazienti virologicamente soppressi (che hanno ricevuto un precedente regime a base di dolutegravir per 20 settimane)

Nello studio FLAIR, 629 soggetti con infezione da HIV-1, *naïve* al trattamento antiretrovirale (ART), hanno ricevuto un regime di trattamento contenente dolutegravir, un inibitore di *strand transfer* dell'integrasi (INSTI), per 20 settimane (dolutegravir/abacavir/lamivudina o dolutegravir più altri 2 inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa se i soggetti erano HLA-B*5701 positivi). I soggetti che erano in soppressione virologica (HIV-1 RNA <50 copie per mL, n=566) sono stati successivamente randomizzati (1:1) a ricevere il regime Vocabria più rilpivirina o a rimanere nel regime antivirale in corso (CAR). I soggetti randomizzati a ricevere il regime Vocabria più rilpivirina, iniziavano il trattamento con una fase di induzione orale costituita da una compressa di Vocabria da 30 mg più una compressa di rilpivirina da 25 mg, al giorno, per almeno 4 settimane, cui ha fatto seguito un trattamento con un'iniezione di Vocabria (mese 1: iniezione da 600 mg, dal mese 2 in poi: iniezione da 400 mg) più un'iniezione di rilpivirina (mese 1: iniezione da 900 mg, dal mese 2 in poi: iniezione da 600 mg), ogni mese per ulteriori 44 settimane. Questo studio è stato esteso fino a 96 settimane.

Pazienti virologicamente soppressi (in un regime antiretrovirale stabile da almeno 6 mesi)

Nello studio ATLAS, 616 soggetti con infezione da HIV-1, già trattati con ART, in soppressione virologica (da almeno 6 mesi) (HIV-1 RNA <50 copie per mL) sono stati randomizzati (1:1) a ricevere un regime con Vocabria più rilpivirina oppure a mantenere il regime CAR. I soggetti randomizzati a ricevere il regime Vocabria più rilpivirina iniziavano il trattamento con una fase di induzione orale con una compressa di Vocabria da 30 mg più una compressa di rilpivirina da 25 mg al giorno per almeno 4 settimane, cui ha fatto seguito un trattamento con un'iniezione di Vocabria (mese 1: iniezione da 600 mg, dal mese 2 in poi: iniezione da 400 mg) più un'iniezione di rilpivirina (mese 1: iniezione da 900 mg, dal mese 2 in poi: iniezione da 600 mg) ogni mese per ulteriori 44 settimane. In ATLAS, il 50%, il 17% e il 33% dei soggetti erano stati trattati rispettivamente con un NNRTI, PI o INI come classe del loro terzo farmaco di trattamento basale prima della randomizzazione e questa disposizione è stata simile tra i bracci di trattamento.

Dati aggregati

Al basale, nell'analisi aggregata, per il braccio Vocabria più rilpivirina, l'età mediana dei soggetti era di 38 anni, il 27% era di sesso femminile, il 27% non era di etnia bianca, l'1% aveva ≥ 65 anni e il 7% aveva una conta di cellule CD4+ inferiore a 350 cellule per mm³; queste caratteristiche erano simili tra i bracci di trattamento.

L'*endpoint* primario di entrambi gli studi è stata la percentuale di soggetti con HIV-1 RNA plasmatico ≥ 50 copie/mL alla settimana 48 (*snapshot algorithm* per la popolazione ITT-E).

In un'analisi aggregata di due studi *pivotal*, Vocabria più rilpivirina è risultato non inferiore alla CAR nella percentuale di soggetti che presentavano livelli plasmatici di HIV-1 RNA ≥ 50 copie/mL (1,9% e 1,7%, rispettivamente) alla settimana 48. La differenza aggiustata di trattamento tra Vocabria più rilpivirina e la CAR (0,2; IC al 95%: -1,4, 1,7) per l'analisi aggregata ha soddisfatto il criterio di non inferiorità (limite superiore dell'IC al 95% inferiore al 4%).

L'*endpoint* primario e gli altri *outcome* a 48 settimane, compresi gli *outcome* per i fattori chiave al basale, per FLAIR e ATLAS, sono mostrati nelle Tabelle 8 e 9.

Tabella 8 Outcome virologici del trattamento randomizzato degli studi FLAIR e ATLAS a 48 settimane (*Snapshot analysis*)

	FLAIR		ATLAS		Dati aggregati	
	Vocabria + RPV N=283	CAR N=283	Vocabria + RPV N=308	CAR N=308	Vocabria +RPV N=591	CAR N=591
HIV-1 RNA ≥ 50 copie/mL[†] (%)	6 (2,1)	7 (2,5)	5 (1,6)	3 (1,0)	11 (1,9)	10 (1,7)
Differenza di trattamento % (IC al 95%)*	-0,4 (-2,8, 2,1)		0,7 (-1,2, 2,5)		0,2 (-1,4, 1,7)	
HIV-1 RNA <50 copie/mL (%)	265 (93,6)	264 (93,3)	285 (92,5)	294 (95,5)	550 (93,1)	558 (94,4)
Differenza di trattamento % (IC al 95%)*	0,4 (-3,7, 4,5)		-3,0 (-6,7, 0,7)		-1,4 (-4,1, 1,4)	
Nessun dato virologico nella finestra alla settimana 48 (%)	12 (4,2)	12 (4,2)	18 (5,8)	11 (3,6)	30 (5,1)	23 (3,9)
Motivazioni						
Interruzione dallo studio/dal farmaco a causa di evento avverso o morte (%)	8 (2,8)	2 (0,7)	11 (3,6)	5 (1,6)	19 (3,2)	7 (1,2)
Interruzione dallo studio/dal farmaco per altre ragioni (%)	4 (1,4)	10 (3,5)	7 (2,3)	6 (1,9)	11 (1,9)	16 (2,7)
Dati mancanti nel periodo di finestra, ma ancora in studio (%)	0	0	0	0	0	0

* Aggiustato per i fattori di stratificazione al basale

[†] Sono inclusi i soggetti che hanno interrotto per mancanza di efficacia, interrotto mentre non erano in soppressione virologica.

N = Numero di soggetti in ciascun gruppo di trattamento, IC = intervallo di confidenza, CAR = *current antiviral regimen*- regime antivirale in corso

Tabella 9 Percentuale di soggetti con HIV-1 RNA plasmatico ≥ 50 copie/mL alla 48^a settimana per i fattori chiave al basale (*Snapshot Outcomes*).

Fattori al basale		Dati aggregati dagli studi FLAIR e ATLAS	
		Vocabria + RPV N=591 n/N (%)	CAR N=591 n/N (%)
CD4+ (cell./mm³) al basale	<350	0/42	2/54 (3,7)
	da ≥ 350 a <500	5/120 (4,2)	0/117
	≥ 500	6/429 (1,4)	8/420 (1,9)
Genere	Maschio	6/429 (1,4)	9/423 (2,1)
	Femmina	5/162 (3,1)	1/168 (0,6)
Etnia	Bianca	9/430 (2,1)	7/408 (1,7)
	Afro /Americana Nera	2/109 (1,8)	3/133 (2,3)
	Asiatica/Altra	0/52	0/48
BMI	<30 kg/m ²	6/491 (1,2)	8/488 (1,6)
	≥ 30 kg/m ²	5/100 (5,0)	2/103 (1,9)
Età (anni)	<50	9/492 (1,8)	8/466 (1,7)
	≥ 50	2/99 (2,0)	2/125 (1,6)
Terapia antivirale basale alla randomizzazione	PI	1/51 (2,0)	0/54
	INI	6/385 (1,6)	9/382 (2,4)
	NNRTIs	4/155 (2,6)	1/155 (0,6)

BMI= *body mass index* - indice di massa corporea

PI= *Protease inhibitor* - inibitore della proteasi

INI= *Integrase inhibitor* - inibitore dell'integrasi

NNRTI= *Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor* - inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa

In entrambi gli studi FLAIR e ATLAS, le differenze di trattamento tra le caratteristiche al basale (conta CD4+, genere, etnia, BMI, età, classe del terzo agente terapeutico al basale) erano comparabili.

Settimana 96 studio FLAIR

Nello studio FLAIR a 96 settimane, i risultati sono rimasti coerenti con quelli a 48 settimane. La percentuale di soggetti con HIV-1 RNA plasmatico ≥ 50 copie/mL in Vocabria più rilpivirina (n=283) e CAR (n=283) è stata rispettivamente del 3,2% e del 3,2% (differenza di trattamento aggiustata tra Vocabria più rilpivirina e CAR [0,0; IC al 95%: -2,9, 2,9]). La percentuale di soggetti con HIV-1 RNA plasmatico <50 copie/mL in Vocabria più rilpivirina e CAR era rispettivamente dell'87% e dell'89% (differenza di trattamento aggiustata tra Vocabria più rilpivirina e CAR [-2,8; IC al 95%: -8,2, 2,5]).

Settimana 124 studio FLAIR Direttamente all'iniezione vs Induzione orale.

Nello studio FLAIR, è stata effettuata una valutazione della sicurezza e dell'efficacia alla settimana 124 per i pazienti eleggibili a passare (alla settimana 100) da abacavir/dolutegravir/lamivudina a Vocabria più rilpivirina nella fase di estensione. Ai partecipanti è stata data la possibilità di cominciare il nuovo trattamento con o senza una fase di induzione orale, determinando due gruppi: uno che ha effettuato la fase di induzione orale (OLI) (n=121) e un gruppo che ha iniziato direttamente l'iniezione (DTI) (n=111).

Alla settimana 124, la percentuale di soggetti con HIV-1 RNA ≥ 50 copie/mL è stata dello 0,8% e dello 0,9% per i gruppi OLI e DTI, rispettivamente. I tassi di soppressione virologica (HIV-1 RNA <50 copie/mL) erano simili in entrambi i gruppi OLI (93,4%) e DTI (99,1%).

Somministrazione ogni 2 mesi

Pazienti virologicamente soppressi (in un regime antiretrovirale stabile da almeno 6 mesi)

L'efficacia e la sicurezza di Vocabria iniettabile, somministrato ogni 2 mesi, sono state valutate in uno studio di non inferiorità, randomizzato di Fase IIIb, multicentrico, a bracci paralleli, in aperto, ATLAS-2M

(207966). L'analisi primaria è stata condotta dopo che tutti i soggetti avevano completato la visita della settimana 48 o avevano interrotto prematuramente lo studio.

Nello studio ATLAS-2M, 1045 soggetti con infezione da HIV-1, già trattati con ART, in soppressione virologica, sono stati randomizzati (1:1) e hanno ricevuto un regime di Vocabria più rilpivirina iniettabili somministrati ogni 2 mesi o mensilmente. I soggetti inizialmente in trattamento non-cabotegravir/rilpivirina, hanno ricevuto un trattamento orale di induzione che prevedeva una compressa di Vocabria da 30 mg più una compressa di rilpivirina da 25 mg, al giorno, per almeno 4 settimane. I soggetti randomizzati con iniezioni mensili di Vocabria (mese 1: iniezione da 600 mg, dal mese 2 in poi: iniezione da 400 mg) e rilpivirina (mese 1: iniezione da 900 mg, dal mese 2 in poi: iniezione da 600 mg) sono stati trattati per altre 44 settimane. I soggetti randomizzati con iniezioni ogni 2 mesi di Vocabria (iniezione da 600 mg al mese 1, 2, 4 e successivamente ogni 2 mesi) e rilpivirina (iniezione da 900 mg al mese 1, 2, 4 e successivamente ogni 2 mesi) venivano trattati per ulteriori 44 settimane. Prima della randomizzazione, il 63%, il 13% e il 24% dei soggetti ha ricevuto Vocabria più rilpivirina per 0 settimane, da 1 a 24 settimane e più di 24 settimane, rispettivamente.

Al basale, l'età mediana dei soggetti era di 42 anni, il 27% era di genere femminile, il 27% non bianco, il 4% era ≥ 65 anni e il 6% aveva una conta di cellule CD4+ inferiore a 350 cellule per mm^3 ; queste caratteristiche erano simili tra i bracci di trattamento.

L'endpoint primario in ATLAS-2M era la percentuale di soggetti con HIV-1 RNA plasmatico ≥ 50 copie/mL alla settimana 48 (*snapshot algorithm* per la popolazione ITT-E).

In ATLAS-2M, Vocabria e rilpivirina somministrati ogni 2 mesi non erano inferiori a Vocabria e rilpivirina somministrati mensilmente sulla percentuale dei soggetti con HIV-1 RNA plasmatico ≥ 50 copie/mL (1,7% e 1,0% rispettivamente) alla settimana 48. La differenza di trattamento aggiustata tra Vocabria e rilpivirina somministrati ogni 2 mesi e mensilmente (0,8; IC al 95%: -0,6, 2,2) ha soddisfatto il criterio di non inferiorità (limite superiore dell'IC al 95% inferiore al 4%).

Tabella 10 Outcome virologici del trattamento randomizzato di ATLAS-2M a 48 settimane (Snapshot analysis)

	Somministrazione ogni 2 mesi (Q8W)	Somministrazione mensile (Q4W)
	N=522 (%)	N=523 (%)
HIV-1 RNA ≥ 50 copie/mL[†] (%)	9 (1,7)	5 (1,0)
Differenza di trattamento % (IC al 95%)*	0,8 (-0,6, 2,2)	
HIV-1 RNA <50 copie/mL (%)	492 (94,3)	489 (93,5)
Differenza di trattamento % (IC al 95%)*	0,8 (-2,1, 3,7)	
Nessun dato virologico nella finestra alla settimana 48	21 (4,0)	29 (5,5)
Motivazioni:		
Studio interrotto a causa di evento avverso o morte (%)	9 (1,7)	13 (2,5)
Studio interrotto per altre ragioni (%)	12 (2,3)	16 (3,1)
Dati mancanti nel periodo di finestra, ma in studio (%)	0	0

* Aggiustato per i fattori di stratificazione al basale

[†] Sono inclusi i soggetti che hanno interrotto per mancanza di efficacia, interrotto mentre non erano in soppressione.

N = Numero di soggetti in ciascun gruppo di trattamento, IC = intervallo di confidenza, CAR = *current antiviral regimen* - regime antivirale in corso

Tabella 11 Percentuale di soggetti con HIV-1 RNA plasmatico ≥ 50 copie/mL alla settimana 48 per i fattori basali chiave (*Snapshot Outcome*)

Fattori al basale		Numero di HIV-1 RNA ≥ 50 c/mL/Totale analizzato (%)	
		Somministrazione ogni 2 mesi (Q8W)	Somministrazione mensile (Q4W)
Conta delle cellule CD4+ (cell./mm ³) al basale	<350	1/ 35 (2,9)	1/ 27 (3,7)
	da 350 a <500	1/ 96 (1,0)	0/ 89
	≥ 500	7/391 (1,8)	4/407 (1,0)
Genere	Maschio	4/385 (1,0)	5/380 (1,3)
	Femmina	5/137 (3,5)	0/143
Etnia	Bianca	5/370 (1,4)	5/393 (1,3)
	Non-Bianca	4/152 (2,6)	0/130
	Nera/Afro Americana	4/101 (4,0)	0/ 90
	Non Nera/Afro Americana	5/421 (1,2)	5/421 (1,2)
BMI	<30 kg/m ²	3/409 (0,7)	3/425 (0,7)
	≥ 30 kg/m ²	6/113 (5,3)	2/98 (2,0)
Età (anni)	<35	4/137 (2,9)	1/145 (0,7)
	da 35 a <50	3/242 (1,2)	2/239 (0,8)
	≥ 50	2/143 (1,4)	2/139 (1,4)
Esposizione precedente a CAB/RPV	Nessuna	5/327 (1,5)	5/327 (1,5)
	1-24 settimane	3/69 (4,3)	0/68
	>24 settimane	1/126 (0,8)	0/128

BMI= *body mass index*

Nello studio ATLAS-2M, le differenze di trattamento per l'*endpoint* primario tra le caratteristiche al basale (conta dei linfociti CD4+, genere, etnia, BMI, età e precedente esposizione a cabotegravir/rilpivirina) non sono risultate clinicamente significative.

Analisi post-hoc

L'analisi multivariata degli studi aggregati di Fase 3 (ATLAS, FLAIR e ATLAS-2M), inclusi i dati provenienti da 1039 adulti con infezione da HIV senza nessuna precedente esposizione a Vocabria più rilpivirina, hanno esaminato l'influenza della carica virale al basale e le caratteristiche dei partecipanti, il regime posologico e le concentrazioni plasmatiche dei farmaci post-basale sul fallimento virologico confermato (CVF) utilizzando modelli di regressione con una procedura di selezione covariata. Fino alla settimana 48 in questi studi, 13 su 1039 (1,25%) partecipanti hanno avuto un CVF mentre ricevevano cabotegravir e rilpivirina.

Quattro covariate sono state associate in modo significativo ($P < 0,05$ per ogni *odds ratio* aggiustato) ad un aumento del rischio di CVF: mutazioni associate a resistenza a rilpivirina al basale identificate mediante test genotipico del DNA provirale, HIV-1 sottotipo A6/A1 (associato a polimorfismo dell'integrasi L74I), concentrazione al minimo di rilpivirina 4 settimane dopo l'iniezione iniziale, indice di massa corporea di almeno 30 kg/m^2 (associato alla farmacocinetica di cabotegravir). Altre covariate, tra cui la somministrazione Q4W o Q8W, il genere femminile o altri sottotipi virali (non A6/A1) non hanno avuto alcuna associazione significativa con la CVF. Nessun fattore basale, se presente nell'isolato, era predittivo di fallimento virologico. Tuttavia, una combinazione di almeno 2 dei seguenti fattori basali era associata ad un aumento del rischio di CVF: mutazioni associate alla resistenza a rilpivirina, sottotipo A6/A1 dell'HIV-1, o $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ (vedere Tabella 12).

Tabella 12 Outcome alla settimana 48 considerando la presenza dei fattori chiave al basale: mutazioni associate a resistenza a rilpivirina, sottotipo A6/A1¹, $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$

Fattori al basale (numero)	Successo virologico (%) ²	Fallimento virologico confermato (%) ³
0	694/732 (94,8)	3/732 (0,41)
1	261/272 (96,0)	1/272 (0,37) ⁴
≥ 2	25/35 (71,4)	9/35 (25,7) ⁵
TOTALE (Intervallo di confidenza al 95%)	980/1039 (94,3) (92,74%, 95,65%)	13/1039 (1,25) (0,67%, 2,13%)

¹ HIV-1 sottotipo A1 o A6 classificazione basata sul Los Alamos National Library panel dall'HIV Sequence database (Giugno 2020)

² Basato su FDA Snapshot algorithm di RNA < 50 copie/mL.

³ Definita come due misurazioni consecutive di HIV RNA ≥ 200 copie/mL.

⁴ Positive Predictive Value (PPV) $< 1\%$; Negative Predictive Value (NPV) 98%; sensibilità 8%; specificità 74%

⁵ PPV 26%; NPV 99,6%; sensibilità 69%; specificità 97,5%

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Vocabria iniettabile per il trattamento dell'infezione da HIV in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di cabotegravir è simile tra i soggetti sani e quelli con infezione da HIV. La variabilità della farmacocinetica di cabotegravir è da moderata ad alta. Nei soggetti con infezione da HIV, che hanno partecipato agli studi di Fase III, il CVb% tra i soggetti per C_{tau} variava dal 39 al 48%. Una maggiore variabilità tra i soggetti che andava dal 41% a 89% è stata osservata con la somministrazione di una singola dose di cabotegravir iniettabile a lunga durata d'azione.

Tabella 13. Parametri farmacocinetici dopo somministrazione orale di cabotegravir una volta al giorno, e dopo l'inizio delle iniezioni intramuscolari di mantenimento, mensili e ogni 2 mesi

Fase di somministrazione	Regime posologico	Media geometrica (5°, 95° percentile) ^a		
		AUC _(0-tau) ^b (μ•h/mL)	C _{max} (μ/mL)	C _{tau} (μ/mL)
Induzione orale ^c	30 mg una volta al giorno	145 (93,5, 224)	8,0 (5,3, 11,9)	4,6 (2,8, 7,5)
Iniezione iniziale ^d	600 mg IM Dose iniziale	1.591 (714, 3.245)	8,0 (5,3, 11,9)	1,5 (0,65, 2,9)
Iniezione mensile ^e	400 mg IM mensile	2.415 (1.494, 3.645)	4,2 (2,5, 6,5)	2,8 (1,7, 4,6)
Iniezione ogni due mesi ^e	600 mg IM ogni due mesi	3.764 (2.431, 5.857)	4,0 (2,3, 6,8)	1,6 (0,8, 3,0)

^a I valori dei parametri farmacocinetici (PK) erano basati su stime individuali *post-hoc* dai modelli di PK di popolazione per i pazienti in FLAIR e ATLAS per il regime mensile e in ATLAS-2M per il regime ogni 2 mesi.

^b tau è l'intervallo di somministrazione: 24 ore per la somministrazione orale; 1 mese per le iniezioni IM della sospensione iniettabile a rilascio prolungato mensili e 2 mesi per quelle ogni due mesi.

^c I valori dei parametri farmacocinetici dell'induzione orale rappresentano lo stato stazionario.

^d I valori di C_{max} dell'iniezione iniziale riflettono principalmente i valori dopo la somministrazione orale, perché l'iniezione iniziale è stata somministrata lo stesso giorno dell'ultima dose orale; tuttavia, i valori di AUC_(0-tau) e C_{tau} riflettono l'iniezione iniziale. Quando somministrato senza OLI (DTI n=110), la media geometrica osservata (5°, 95° percentile) di CAB C_{max} (1 settimana dopo l'iniezione iniziale) era 1,89 μg /mL (0,438, 5,69) e CAB C_{tau} era 1,43 μg /mL (0,403, 3,90).

^e I valori dei parametri farmacocinetici dell'iniezione mensile e ogni 2 mesi rappresentano i dati alla settimana 48.

Assorbimento

Cabotegravir iniettabile mostra una cinetica di assorbimento limitato (*flip-flop*) derivante dal lento assorbimento dal muscolo gluteo nella circolazione sistemica, con una conseguente concentrazione plasmatica sostenuta nel tempo. Dopo una singola iniezione intramuscolare, le concentrazioni plasmatiche di cabotegravir sono rilevabili sin dal primo giorno e tendono ad aumentare gradualmente fino a raggiungere la massima concentrazione plasmatica con una T_{max} mediana a 7 giorni. Cabotegravir è stato rilevato nel plasma fino a 52 settimane o più, dopo la somministrazione di una singola iniezione. La farmacocinetica allo stato stazionario (*steady-state*) è stata raggiunta in 44 settimane.

L'esposizione plasmatica di cabotegravir aumenta in modo proporzionale o poco meno che proporzionale alla dose in seguito a iniezioni IM singole e ripetute di dosi comprese tra 100 a 800 mg.

Distribuzione

Cabotegravir è altamente legato (>99%) alle proteine plasmatiche umane, sulla base dei dati *in vitro*. Dopo somministrazione di compresse per via orale, il volume apparente di distribuzione (V_z/F) medio nel plasma era di 12,3 litri. Negli esseri umani, la stima del V_c/F di cabotegravir nel plasma è stata di 5,27 litri e V_p/F era di 2,43 litri. Queste stime sul volume, insieme all'ipotesi di elevata biodisponibilità, suggeriscono una certa distribuzione di cabotegravir nello spazio extracellulare.

Cabotegravir è presente nel tratto genitale femminile e maschile. La mediana del rapporto tra tessuto cervicale e vaginale: plasma variava da 0,16 a 0,28 e la mediana del rapporto tra tessuto rettale: plasma era ≤ 0.08 dopo una singola iniezione IM da 400 mg a 4, 8 e 12 settimane dopo la somministrazione.

Cabotegravir è presente nel liquido cerebrospinale (CSF). Nei soggetti con infezione da HIV trattati con un regime di cabotegravir iniettabile più rilpivirina iniettabile, il rapporto tra la concentrazione di cabotegravir nel CSF e nel plasma [mediana (*range*)] (n=16) era di 0,003 (*range*: da 0,002 a 0,004), una settimana dopo un'iniezione di cabotegravir a lunga durata d'azione (Q4W o Q8W), allo stato stazionario. In linea con le concentrazioni terapeutiche di cabotegravir nel CSF, l'HIV-1 RNA nel CSF (n=16) era <50 copie/mL nel

100% dei soggetti e <2 copie/mL in 15 su 16 soggetti (94%). Al medesimo *time point*, il livello plasmatico di HIV-1 RNA (n=18) era <50 copie/mL nel 100% e <2 copie/mL in 12 su 18 soggetti (66.7%).

In vitro, cabotegravir non è stato un substrato del polipeptide trasportatore di anioni organici (OATP) 1B1, OATP2B1, OATP1B3 o del trasportatore di cationi organici (OCT1).

Biotrasformazione

Cabotegravir è metabolizzato principalmente mediante UGT1A1 e, con un componente minoritaria, mediante UGT1A9. Cabotegravir è il principale composto circolante nel plasma, rappresentando > 90% del radiocarbonio totale del plasma. Dopo somministrazione orale nell'uomo, cabotegravir viene eliminato principalmente attraverso il metabolismo; l'eliminazione renale di cabotegravir immodificato è bassa (<1% della dose). Il quarantasette per cento della dose orale totale viene escreta come cabotegravir immodificato nelle feci. Non è noto se tutto o parte di questo sia dovuto al farmaco non assorbito o all'escrezione biliare del coniugato-glucuronide che può essere ulteriormente degradato a formare il composto principale nel lume intestinale. È stato osservato che cabotegravir è presente nei campioni di bile duodenale. Il metabolita glucuronide era presente anche in alcuni, ma non in tutti, i campioni biliari duodenali. Il 27 per cento della dose orale totale viene escreta nelle urine, principalmente come metabolita glucuronide (75% della radioattività urinaria, 20% della dose totale).

Cabotegravir non è un inibitore clinicamente rilevante dei seguenti enzimi e trasportatori: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15, e UGT2B17, P-gp, BCRP, *Bile salt export pump* (BSEP), OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, *multidrug and toxin extrusion* (MATE) 1, MATE 2-K, *multidrug resistance protein* (MRP) 2 o MRP4.

Eliminazione

L'emivita terminale apparente media di cabotegravir è limitata dalla velocità di assorbimento e si stima che sia compresa tra 5,6 e 11,5 settimane dopo una singola iniezione IM. L'emivita apparente significativamente più lunga rispetto a quella orale, riflette la diffusione dal sito di iniezione alla circolazione sistemica. La CL/F apparente era di 0,151 L/h.

Linearità/Non linearità

L'esposizione plasmatica a cabotegravir aumenta in modo proporzionale o poco meno che proporzionale alla dose, in seguito a iniezioni IM singole e ripetute di dosi comprese tra 100 a 800 mg.

Polimorfismo

In una meta-analisi degli studi condotti su soggetti sani e con infezione da HIV, nei soggetti con infezione da HIV che avevano un genotipo UGT1A1 che conferiva lento metabolismo a cabotegravir è stato rilevato un aumento medio di circa 1,2 volte di AUC, C_{max} e C_{tau} di cabotegravir allo *steady-state*, dopo somministrazione di iniezione a lunga durata d'azione rispetto ai soggetti con genotipi associati a un metabolismo normale UGT1A1. Queste differenze non sono ritenute clinicamente rilevanti. Nei soggetti con polimorfismi UGT1A1 non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio.

Popolazioni speciali di pazienti

Genere

Le analisi di farmacocinetica di popolazione non hanno evidenziato alcun effetto clinicamente rilevante del genere sull'esposizione a cabotegravir, pertanto non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio in base al genere.

Etnia

Le analisi di farmacocinetica di popolazione non hanno evidenziato alcun effetto clinicamente rilevante dell'etnia sull'esposizione a cabotegravir, pertanto non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio in base all'etnia.

Body Mass Index (BMI)

Le analisi di farmacocinetica di popolazione non hanno evidenziato alcun effetto clinicamente rilevante del BMI sull'esposizione a cabotegravir, pertanto non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio in base al BMI.

Anziani

Le analisi di farmacocinetica di popolazione di cabotegravir non hanno evidenziato alcun effetto clinicamente rilevante dell'età sull'esposizione a cabotegravir. I dati di farmacocinetica di cabotegravir nei soggetti di età > 65 anni sono limitati.

Compromissione renale

Non sono state osservate differenze farmacocinetiche clinicamente significative tra soggetti con compromissione renale severa (CrCL <30 mL/min e non in dialisi) e i corrispondenti soggetti sani. Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio per i pazienti con compromissione renale da lieve a severa (non in dialisi). Cabotegravir non è stato studiato nei pazienti in dialisi.

Compromissione epatica

Non sono state osservate differenze farmacocinetiche clinicamente significative tra soggetti con compromissione epatica moderata e i corrispondenti soggetti sani. Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio per i pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata (grado A o B della classificazione Child-Pugh). L'effetto di una compromissione epatica severa (grado C della classificazione Child-Pugh) sulla farmacocinetica di cabotegravir non è stato studiato.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Cancerogenesi e mutagenesi

Cabotegravir non è risultato mutageno o clastogeno usando i test *in vitro* nei batteri e nelle colture cellulari di mammifero e, *in vivo* nei roditori, nel test del micronucleo. Cabotegravir non è risultato cancerogeno negli studi a lungo termine condotti nel topo e nel ratto.

Studi di tossicologia riproduttiva

Nessun effetto è stato osservato sulla fertilità maschile o femminile nei ratti trattati con cabotegravir a dosi orali fino a 1.000 mg/kg/die (>20 volte l'esposizione alla dose massima raccomandata nell'uomo).

In uno studio di sviluppo embrione-fetale non ci sono stati esiti negativi sullo sviluppo dopo somministrazione orale di cabotegravir a femmine gravide di coniglio fino a una dose tossica per la madre di 2.000 mg/kg/giorno (0,66 volte l'esposizione nell'uomo alla MRHD *Maximum Recommended Human Dose*) o a femmine gravide di ratto a dosi fino a 1.000 mg/kg/die (>30 volte l'esposizione nell'uomo alla MRHD). Nei ratti sono state osservate alterazioni della crescita fetale (diminuzione del peso corporeo) alla dose di 1.000 mg/kg/die. Studi su femmine gravide di ratto hanno dimostrato che cabotegravir attraversa la placenta e può essere ritrovato nel tessuto fetale.

Negli studi pre e post-natali (PPN) nei ratti, cabotegravir induceva in modo riproducibile un ritardo nell'inizio del parto e un aumento del numero dei nati morti e della mortalità neonatale alla dose di 1.000 mg/kg/die (> 30 volte l'esposizione negli esseri umani alla MRHD). Ad una dose più bassa di 5 mg/kg/die (circa 10 volte l'esposizione nell'uomo alla MRHD) cabotegravir non è stato associato con parto ritardato o mortalità neonatale. Negli studi su conigli e ratti non vi è stato alcun effetto sulla sopravvivenza quando i feti sono stati partoriti con taglio cesareo. Dato il tasso di esposizione, la rilevanza per l'uomo è sconosciuta.

Tossicità a dosi ripetute

L'effetto del trattamento giornaliero prolungato con alte dosi di cabotegravir è stato valutato negli studi di tossicità a dosi ripetute per via orale nei ratti (26 settimane) e nelle scimmie (39 settimane). Non ci sono stati effetti avversi correlati al medicinale nei ratti o nelle scimmie ai quali era stato somministrato cabotegravir per via orale a dosi fino a 1.000 mg/kg/die o 500 mg/kg/giorno, rispettivamente.

In uno studio di tossicità a 14 e 28 giorni nella scimmia, sono stati osservati effetti gastrointestinali (perdita di peso, emesi, feci liquide/sciolte, disidratazione da moderata a severa) ma erano il risultato della somministrazione locale del farmaco e non della tossicità sistemica.

In uno studio a 3 mesi nei ratti, in cui cabotegravir è stato somministrato per iniezione sottocutanea mensile (SC) (fino a una dose di 100 mg/kg); per iniezione mensile IM (fino a una dose di 75 mg/kg) o per iniezione sottocutanea settimanale SC (dose di 100 mg/kg), non sono stati rilevati effetti avversi e nessuna nuova tossicità di organi bersaglio (ad esposizioni >30 volte l'esposizione umana alla MRHD della dose di 400 mg IM).

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo (E421)
Polisorbato 20 (E432)
Macrogol (E1521)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino non aperto
3 anni

Validità della sospensione in siringa

La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 2 ore a 25°C.
Una volta che la sospensione è stata aspirata nella siringa, da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione in uso e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Flaconcino non aperto

Questo medicinale non richiede nessuna particolare modalità di conservazione.
Non congelare.

Sospensione in siringa

Per la modalità di conservazione dopo la prima apertura del flaconcino vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore e strumentazione particolare per l'uso, la somministrazione

400 mg (flaconcino da 2 mL)

Flaconcino da 2 mL di vetro marrone di tipo I, con tappo in gomma bromobutilica e un sigillo in alluminio grigio con una capsula flip-cap in plastica di colore grigio scuro.

Ogni confezione contiene: 1 flaconcino (400 mg), 1 siringa graduata (sterile, monouso con tacche volumetriche ogni 0,2 mL), 1 adattatore per flaconcino e 1 ago da iniezione (0,65 mm, 38 mm [23 G, 1 ½ pollici]).

600 mg (flaconcino da 3 mL)

Flaconcino da 3 mL di vetro marrone di tipo I, con tappo in gomma bromobutilica e un sigillo in alluminio grigio con una capsula flip-cap in plastica di colore arancione.

Ogni confezione contiene: 1 flaconcino (600 mg), 1 siringa graduata (sterile, monouso con tacche volumetriche ogni 0,2 mL), 1 adattatore per flaconcino e 1 ago da iniezione (0,65 mm, 38 mm [23 G, 1 ½ pollici]).

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Le istruzioni complete per l'uso e la manipolazione di Vocabria iniettabile sono fornite nel foglio illustrativo (vedere Istruzioni per l'uso).

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8 NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 17 Dicembre 2020

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vocabria 30 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene cabotegravir sodio equivalente a 30 mg di cabotegravir.

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 155 mg di lattosio (come monoidrato)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compresse).

Compresse di colore bianco, ovali, rivestite con film (di circa 8,0 mm per 14,3 mm) con inciso "SV CTV" su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Vocabria compresse è indicato, in associazione con rilpivirina compresse, per il trattamento a breve termine dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 (HIV-1) negli adulti in soppressione virologica (HIV-1 RNA <50 copie/mL) con un regime antiretrovirale stabile, senza evidenza presente o passata di resistenza virale e di precedente fallimento virologico agli agenti della classe degli NNRTI e degli INI (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1) per:

- la fase di induzione orale, atta a determinare la tollerabilità di Vocabria e rilpivirina prima della somministrazione della formulazione iniettabile, a lunga durata d'azione, di cabotegravir e rilpivirina
- la terapia orale per coloro che non possono presentarsi alla visita pianificata per l'iniezione di cabotegravir e rilpivirina.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Vocabria deve essere prescritto da un medico con esperienza nella gestione dell'infezione da HIV.

Vocabria compresse è indicato per il trattamento a breve termine dell'infezione da HIV in associazione con rilpivirina compresse, pertanto, si deve fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di rilpivirina compresse per il dosaggio raccomandato.

Prima di iniziare Vocabria, gli operatori sanitari devono selezionare accuratamente i pazienti che accettano di impegnarsi a rispettare il calendario richiesto di somministrazione mensile e informarli circa l'importanza di rispettare le visite programmate al fine di contribuire a mantenere la soppressione virale, ridurre il rischio di rialzo viremico e il potenziale sviluppo di resistenza associati alla mancata assunzione delle dosi (vedere paragrafo 4.4).

L'operatore sanitario e il paziente possono decidere di usare Vocabria compresse per la fase di induzione orale prima dell'inizio dell'iniezione di cabotegravir, per valutare la tollerabilità di cabotegravir (vedere Tabella 1) o possono procedere direttamente con le iniezioni di cabotegravir (vedere RCP di cabotegravir iniettabile).

Posologia

Adulti

Fase di induzione orale

Quando usato per la fase di induzione orale, Vocabria compresse e rilpivirina compresse devono essere assunti per circa un mese (almeno 28 giorni), per valutare la tollerabilità di cabotegravir e rilpivirina (vedere paragrafo 4.4). Una compressa di Vocabria da 30 mg deve essere assunta con una compressa di rilpivirina da 25 mg, una volta al giorno.

Tabella 1 Schema posologico raccomandato nei pazienti adulti

	FASE DI INDUZIONE ORALE
Medicinale	Durante il mese 1
Vocabria	30 mg una volta al giorno
Rilpivirina	25 mg una volta al giorno

Somministrazione orale nel caso di mancate iniezioni di cabotegravir

Se un paziente prevede di non potersi sottoporre alla visita programmata per l'iniezione entro il termine massimo di 7 giorni dalla data inizialmente stabilita, è possibile far ricorso alla terapia orale (una compressa di Vocabria da 30 mg e una compressa di rilpivirina da 25 mg, una volta al giorno) in sostituzione di un massimo di 2 visite consecutive di somministrazione mensile dell'iniezione o di una visita nel caso dell'iniezione ogni 2 mesi. Se la durata della terapia orale fosse superiore a due mesi, si raccomanda di scegliere un regime orale alternativo.

La prima dose della terapia orale deve essere assunta circa un mese (+/- 7 giorni) dopo l'ultima dose iniettiva di cabotegravir e rilpivirina per i pazienti che ricevono iniezioni mensili. Per i pazienti che ricevono iniezioni ogni 2 mesi, la prima dose di terapia orale deve essere assunta 2 mesi (+/- 7 giorni) dopo l'ultima iniezione di cabotegravir e rilpivirina. La somministrazione iniettabile deve essere ripresa il giorno in cui si termina l'assunzione orale.

Dosi dimenticate

Se dimentica una dose di Vocabria compresse, il paziente deve assumere al più presto possibile la dose dimenticata ma solo se mancano più di 12 ore dall'assunzione successiva. Se la dose successiva è prevista entro 12 ore, il paziente non deve assumere la dose dimenticata ma semplicemente assumere la dose usuale, al momento stabilito.

Se un paziente vomita entro 4 ore dall'assunzione di Vocabria compresse, deve assumere un'altra compressa di Vocabria. Se un paziente vomita dopo più di 4 ore dall'assunzione di Vocabria compresse, non ha bisogno di prendere un'altra dose di Vocabria fino alla successiva dose normalmente programmata.

Anziani

Non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio nei pazienti anziani. Sono disponibili dati limitati sull'uso di cabotegravir nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio nei pazienti con compromissione renale da lieve a severa (CrCl <30 mL/min e non in dialisi) (vedere paragrafo 5.2). Cabotegravir non è stato studiato nei pazienti con malattia renale allo stadio terminale in terapia renale sostitutiva. Poiché cabotegravir è legato alle proteine

per più del 99%, non si prevede che la dialisi alteri l'esposizione a cabotegravir. Se somministrato a un paziente in terapia renale sostitutiva, cabotegravir deve essere usato con cautela.

Compromissione epatica

Non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (Child-Pugh A o B). Cabotegravir non è stato studiato nei pazienti con compromissione epatica severa (Child-Pugh C [vedere paragrafo 5.2]). Se somministrato a un paziente con compromissione epatica severa, cabotegravir deve essere usato con cautela.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Vocabria nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso orale

Vocabria compresse può essere assunto con o senza cibo. Se assunto contemporaneamente a rilpivirina compresse, Vocabria compresse deve essere assunto con un pasto.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Uso concomitante con rifampicina, rifapentina, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoina o fenobarbital (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Fattori basali associati al fallimento virologico

Prima di iniziare il regime, si deve tener conto del fatto che un'analisi multivariata ha indicato che una combinazione di almeno 2 dei seguenti fattori basali possa essere associata ad un aumento del rischio di fallimento virologico: mutazioni archiviate di resistenza a rilpivirina, sottotipo A6/A1 dell'HIV-1 o l'indice di massa corporea (*Body Mass Index* - BMI) ≥ 30 kg/m². Nei pazienti con un'anamnesi di trattamento incompleta o incerta, senza analisi di resistenza pre-trattamento, è necessaria cautela in presenza di BMI ≥ 30 kg/m² o di sottotipo A6/A1 dell'HIV-1 (vedere paragrafo 5.1).

Reazioni di ipersensibilità

Reazioni di ipersensibilità sono state riportate in associazione con altri inibitori dell'integrasi. Queste reazioni erano caratterizzate da eruzione cutanea, sintomi sistemici, e talvolta, disfunzioni d'organo, incluso danno epatico. La somministrazione di una terapia di induzione orale con cabotegravir è stata utilizzata negli studi clinici per determinare se i pazienti possano essere a rischio di una reazione di ipersensibilità. Sebbene finora non siano state osservate reazioni di questo tipo associate a Vocabria, i medici devono prestare attenzione e interrompere immediatamente Vocabria e altri medicinali sospetti, qualora si sviluppino segni o sintomi di ipersensibilità (che comprendono, a titolo esemplificativo, eruzione cutanea severa o eruzione cutanea accompagnata da febbre, malessere generale, stanchezza, dolori muscolari o articolari, vescicole, lesioni orali, congiuntivite, edema facciale, epatite, eosinofilia o angioedema). Deve essere monitorato lo stato clinico, comprese le aminotransferasi epatiche e deve essere intrapresa una terapia appropriata (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

Epatotossicità

Epatotossicità è stata segnalata in un numero limitato di pazienti trattati con Vocabria con o senza malattia epatica preesistente nota (vedere paragrafo 4.8). La somministrazione di una terapia di induzione orale con

cabotegravir è stata utilizzata negli studi clinici per determinare se i pazienti possano essere a rischio di una reazione di epatotossicità. Si raccomanda il monitoraggio dei parametri biochimici epatici e il trattamento con Vocabria deve essere interrotto in caso di sospetta epatotossicità.

Co-infezione da HBV/HCV

I pazienti con co-infezione da virus dell'epatite B sono stati esclusi dagli studi con Vocabria. Non è raccomandato iniziare il trattamento con Vocabria nei pazienti con co-infezione da virus dell'epatite B. I medici devono fare riferimento alle attuali linee guida di trattamento per la gestione dell'infezione da HIV nei pazienti con infezione concomitante da virus dell'epatite B.

Sono disponibili dati limitati nei pazienti con co-infezione da virus dell'epatite C. Il monitoraggio della funzione epatica è raccomandato nei pazienti con infezione concomitante da virus dell'epatite C.

Interazioni con altri medicinali

Occorre prestare attenzione nel prescrivere Vocabria compresse con medicinali che possono ridurne l'esposizione (vedere paragrafo 4.5).

Si raccomanda di assumere gli antiacidi contenenti cationi polivalenti almeno 2 ore prima e 4 ore dopo l'assunzione di Vocabria compresse (vedere paragrafo 4.5).

Trasmissione dell'HIV

Sebbene un'efficace soppressione virale con la terapia antiretrovirale abbia dimostrato di ridurre notevolmente il rischio di trasmissione sessuale, un rischio residuo non può essere escluso. Si devono prendere precauzioni per prevenire la trasmissione in accordo con le linee guida nazionali.

Sindrome da riattivazione immunitaria

Nei pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria severa al momento dell'istituzione della terapia antiretrovirale di associazione (*combination antiretroviral therapy* - CART), può insorgere una reazione infiammatoria a patogeni opportunisti asintomatici o residuali che può causare condizioni cliniche gravi, o il peggioramento dei sintomi. Solitamente, tali reazioni sono state osservate entro le primissime settimane o mesi dall'inizio della CART. Esempi indicativi sono la retinite da citomegalovirus, le infezioni micobatteriche generalizzate e/o focali e la polmonite da *Pneumocystis jirovecii*. Qualsiasi sintomo infiammatorio deve essere valutato e, se necessario, deve essere instaurato un trattamento adeguato. Sono stati anche segnalati disturbi autoimmuni (come il morbo di Graves e l'epatite autoimmune) in un contesto di riattivazione immunitaria; tuttavia il tempo di insorgenza segnalato è più variabile e tali eventi possono verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento.

Infezioni opportunistiche

I pazienti devono essere avvisati che Vocabria o qualsiasi altra terapia antiretrovirale, non guarisce l'infezione da HIV e che essi possono ancora sviluppare infezioni opportunistiche e altre complicanze dell'infezione da HIV. Pertanto, i pazienti devono rimanere sotto stretta osservazione clinica da parte dei medici esperti nel trattamento di tali patologie associate all'HIV.

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit totale di lattasi e malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Vocabria compresse in associazione con rilpivirina compresse è indicato per il trattamento dell'HIV-1, pertanto, è necessario consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto di rilpivirina compresse per le interazioni associate.

Effetto di altri medicinali sulla farmacocinetica di cabotegravir

Cabotegravir è metabolizzato principalmente dall'enzima uridina difosfato glucuronosil transferasi (UGT) 1A1 e in misura minore da UGT1A9. Si prevede che i medicinali che sono potenti induttori di UGT1A1 o UGT1A9 riducano le concentrazioni plasmatiche di cabotegravir, con conseguente mancanza di efficacia (vedere paragrafo 4.3 e Tabella 2 di seguito). Nei lenti metabolizzatori di UGT1A1, che esprimono una inibizione clinica massima di UGT1A1, l'AUC, la C_{max} e la C_{tau} medie di cabotegravir orale sono aumentate fino a 1,5 volte. L'impatto di un inibitore UGT1A1 può essere leggermente più marcato, tuttavia, considerando i margini di sicurezza di cabotegravir, questo aumento non dovrebbe essere clinicamente rilevante. Non sono pertanto raccomandati aggiustamenti del dosaggio per Vocabria in presenza di inibitori UGT1A1 (ad esempio, atazanavir, erlotinib, sorafenib).

Cabotegravir è un substrato della glicoproteina-P (P-gp) e della *breast cancer resistance protein* (BCRP), tuttavia, a causa della sua elevata permeabilità, non è prevista alcuna alterazione nell'assorbimento quando co-somministrato con inibitori di P-gp o BCRP.

Effetto di cabotegravir sulla farmacocinetica di altri medicinali

In vivo, cabotegravir non ha avuto un effetto su midazolam, un substrato del citocromoP450 (CYP) 3A4. *In vitro*, cabotegravir non ha indotto CYP1A2, CYP2B6, o CYP3A4.

In vitro cabotegravir ha inibito i trasportatori degli anioni organici (OAT)1 ($IC_{50}=0,81 \mu M$) e OAT3 ($IC_{50}=0,41 \mu M$). Pertanto si consiglia cautela nella co-somministrazione con medicinali substrati di OAT1/3 con scarso indice terapeutico (ad esempio metotrexato).

Sulla base del profilo di interazione farmacologica *in vitro* e clinico, non ci si aspetta che cabotegravir alteri le concentrazioni di altri farmaci antiretrovirali, compresi gli inibitori della proteasi, gli inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa, gli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa, gli inibitori dell'integrasi, gli inibitori dell'entrata o ibalizumab.

I dati di interazione farmacologica forniti nella Tabella 2 sono stati ottenuti da studi con cabotegravir orale (aumento indicato come “↑”, diminuzione come “↓”, nessun cambiamento come “↔”, area sotto la curva della concentrazione verso tempo come “AUC”, concentrazione massima osservata come “ C_{max} ”, concentrazione alla fine dell'intervallo di dose come “ C_{τ} ”).

Tabella 2 Interazioni farmacologiche

Medicinali per aree terapeutiche	Interazione Variazione della media geometrica (%)	Raccomandazioni relative alla co-somministrazione
<i>Medicinali antivirali contro l'HIV-1</i>		
Inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa: Etravirina	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 1% C _{max} ↑ 4% Cτ ↔ 0%	Etravirina non ha modificato in modo significativo la concentrazione plasmatica di cabotegravir. Nessun aggiustamento della dose di Vocabria compresse è necessario.
Inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa: Rilpivirina	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 5% Cτ ↑ 14% Rilpivirina ↔ AUC ↓ 1% C _{max} ↓ 4% Cτ ↓ 8%	Rilpivirina non ha modificato in modo significativo la concentrazione plasmatica di cabotegravir. Nessun aggiustamento della dose di Vocabria compresse è necessario quando co-somministrato con rilpivirina.
<i>Anticonvulsivanti</i>		
Carbamazepina Oxcarbazepina Fenitoina Fenobarbital	Cabotegravir ↓	Induttori metabolici possono ridurre in modo significativo le concentrazioni plasmatiche di cabotegravir, la co-somministrazione è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
<i>Antiacidi</i>		
Antiacidi (ad es. magnesio, alluminio o calcio)	Cabotegravir ↓	La co-somministrazione di integratori antiacidi potrebbe diminuire l'assorbimento di cabotegravir orale e non è stata studiata. Si raccomanda la somministrazione di prodotti antiacidi contenenti cationi polivalenti almeno 2 ore prima o 4 ore dopo Vocabria orale (vedere paragrafo 4.4).
<i>Antimicobatterici</i>		
Rifampicina	Cabotegravir ↓ AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 6%	Rifampicina ha significativamente diminuito la concentrazione plasmatica di cabotegravir, che probabilmente comporta una perdita di effetto terapeutico. Non sono state stabilite raccomandazioni di dosaggio per la co-somministrazione di Vocabria con rifampicina e la co-somministrazione di Vocabria con rifampicina è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
Rifapentina	Cabotegravir ↓	Rifapentina può diminuire significativamente le concentrazioni plasmatiche di cabotegravir, la co-somministrazione è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
Rifabutina	Cabotegravir ↓ AUC ↓ 21% C _{max} ↓ 17% Cτ ↓ 8%	Rifabutina non ha modificato significativamente le concentrazioni plasmatiche di cabotegravir. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose. Prima di iniziare la terapia orale con cabotegravir, è necessario consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto di cabotegravir iniettabile per quanto riguarda la co-somministrazione con rifabutina.

<i>Contraccettivi orali</i>		
Etinil estradiolo (EE) e Levonorgestrel (LNG)	EE ↔ AUC ↑ 2% C _{max} ↓ 8% C _τ ↔ 0% LNG ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 5% C _τ ↑ 7%	Cabotegravir non ha modificato significativamente le concentrazioni plasmatiche di etinil estradiolo e levonorgestrel in misura clinicamente rilevante. Nessun aggiustamento della dose dei contraccettivi orali è necessario quando co-somministrati con Vocabria compresse.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di cabotegravir in donne in gravidanza sono in numero limitato. L'effetto di Vocabria sulla gravidanza umana è sconosciuto.

Cabotegravir non è risultato teratogeno quando studiato in femmine gravide di ratto e coniglio, ma esposizioni superiori alla dose terapeutica hanno mostrato tossicità riproduttiva negli animali (vedere paragrafo 5.3). La rilevanza per la gravidanza umana non è nota.

Vocabria compresse non è raccomandato durante la gravidanza a meno che il beneficio atteso giustifichi il potenziale rischio per il feto.

Allattamento

Sulla base dei dati negli animali, si prevede che cabotegravir venga secreto nel latte umano, anche se ciò non è stato confermato negli esseri umani.

Si raccomanda che le donne con infezione da HIV non allattino al seno in nessuna circostanza, al fine di evitare la trasmissione dell'HIV.

Fertilità

Non vi sono dati sugli effetti di cabotegravir sulla fertilità umana maschile o femminile. Gli studi sugli animali non indicano effetti di cabotegravir sulla fertilità maschile o femminile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

I pazienti devono essere informati che sono stati osservati capogiri, stanchezza e sonnolenza durante il trattamento con Vocabria. Lo stato clinico del paziente e il profilo delle reazioni avverse di Vocabria devono essere tenuti in considerazione quando si valuta la capacità del paziente di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse (AR) segnalate più frequentemente dagli studi sul dosaggio mensile sono state cefalea (fino al 12%) e piressia⁴(10%).

Le AR segnalate più frequentemente, considerate dallo sperimentatore come causalmente correlate, dallo studio ATLAS-2M, al dosaggio ogni 2 mesi, sono state cefalea (7%) e piressia⁴ (7%).

Tabella delle reazioni avverse

Le AR identificate per cabotegravir e rilpivirina sono elencate nella Tabella 3 della classificazione per sistemi e organi e per frequenza. Le frequenze sono definite come molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$).

Tabella 3 Sintesi in forma tabellare delle reazioni avverse¹

Classificazione per sistemi e organi (<i>System Organ Class-SOC</i>) secondo MedDRA	Categoria di frequenza	AR per il regime Vocabria + rilpivirina
Disturbi psichiatrici:	Comune	Depressione Ansia Sogni anomali Insonnia
	Non comune	Tentato suicidio; idea suicida (in particolare nei pazienti con anamnesi pre-esistente di malattie psichiatriche)
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea
	Comune	Capogiro
	Non comune	Sonnolenza
Patologie gastrointestinali	Comune	Nausea Vomito Dolore addominale ² Flatulenza Diarrea
Patologie epatobiliari:	Non comune	Epatotossicità
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Eruzione cutanea ³
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Mialgia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Piressia ⁴
	Comune	Stanchezza Astenia Malessere
Esami diagnostici	Comune	Peso aumentato
	Non comune	Transaminasi aumentate Bilirubina ematica aumentata

¹ La frequenza delle AR identificate si basa su tutti i casi segnalati di eventi e non si limita a quelli considerati dall'investigatore come almeno possibilmente correlati.

² Il dolore addominale include il seguente gruppo di termini stabilito da MedDRA: dolore addominale superiore

³ Eruzione cutanea include il seguente gruppo di termini stabilito da MedDRA: eruzione cutanea, eruzione cutanea eritematosa, eruzione cutanea generalizzata, eruzione cutanea maculare, eruzione cutanea maculo-papulare, eruzione cutanea morbilliforme, eruzione cutanea papulare, eruzione cutanea pruriginosa.

⁴ Piressia include il seguente gruppo di termini stabilito da MedDRA: sensazione di caldo, temperatura corporea aumentata.

Il profilo di sicurezza complessivo alla settimana 96 e alla settimana 124 nello studio FLAIR è stato coerente con quello osservato alla settimana 48, senza che siano state identificate nuove segnalazioni relative al profilo di sicurezza. Nella fase di estensione dello studio FLAIR, iniziando la somministrazione di CAB LA (cabotegravir *long acting*) + RPV LA (rilpivirina *long acting*) direttamente con la fase iniettiva, non sono stati identificati nuovi segnali relativi al profilo di sicurezza legati all'omissione della fase di induzione orale (vedere sezione 5.1).

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Aumento del peso

Alla settimana 48, negli studi FLAIR e ATLAS, i soggetti trattati con Vocabria più rilpivirina hanno presentato un aumento mediano di peso di 1,5 kg; i soggetti del gruppo che continuavano il regime antiretrovirale in corso (CAR) presentavano un aumento mediano di peso pari a 1,0 kg (nell'analisi aggregata). Nei singoli studi FLAIR e ATLAS, gli aumenti medi di peso nei bracci Vocabria più rilpivirina sono stati rispettivamente di 1,3 kg e 1,8 kg, a fronte di 1,5 kg e 0,3 kg nei bracci CAR.

Alla settimana 48, nello studio ATLAS-2M l'aumento mediano di peso in entrambi i bracci di Vocabria più rilpivirina con somministrazione mensile e 2 volte al mese è stato di 1,0 kg.

Variazioni dei parametri chimici di laboratorio

Piccoli aumenti non progressivi della bilirubina totale (senza ittero clinico) sono stati osservati con il trattamento con Vocabria più rilpivirina. Queste alterazioni non sono considerate clinicamente rilevanti in quanto probabilmente riflettono la competizione tra cabotegravir e bilirubina non coniugata per una comune via di eliminazione (UGT1A1).

Durante gli studi clinici, sono stati osservati livelli elevati di transaminasi (AST/ALT) nei soggetti trattati con Vocabria più rilpivirina. Questi aumenti sono stati principalmente attribuiti ad epatiti virali acute. Alcuni soggetti in terapia orale hanno presentato un innalzamento delle transaminasi attribuito a sospetta epatotossicità correlata al farmaco; tali alterazioni si sono dimostrate reversibili con l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Durante gli studi clinici con Vocabria più rilpivirina sono stati osservati livelli elevati di lipasi; aumenti delle lipasi di grado 3 e 4 si sono verificati con una maggiore incidenza con Vocabria più rilpivirina rispetto alla CAR. Questi aumenti sono stati generalmente asintomatici e non hanno portato alla sospensione di Vocabria più rilpivirina. Un caso di pancreatite ad esito fatale con lipasi di grado 4 e presenza di fattori confondenti (compresa un'anamnesi di pancreatite) è stato riportato nello studio ATLAS-2M, per il quale non può essere escluso il nesso di causalità col regime iniettabile.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non esiste alcun trattamento specifico per il sovradosaggio di Vocabria. In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere trattato, se necessario, con terapie di supporto con un appropriato monitoraggio.

È noto che cabotegravir è altamente legato alle proteine plasmatiche, quindi, è improbabile che la dialisi determini una significativa riduzione del medicinale dall'organismo.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antivirali per uso sistemico, inibitore dell'integrasi, codice, ATC: J05AJ04

Meccanismo d'azione

Cabotegravir inibisce l'integrasi dell'HIV legandosi al sito attivo dell'integrasi e bloccando la fase di trasferimento del filamento (*strand transfer*) dell'integrazione dell'acido desossiribonucleico (DNA) retrovirale, essenziale per il ciclo di replicazione dell'HIV.

Effetti farmacodinamici

Attività antivirale in coltura cellulare

Cabotegravir ha mostrato un'attività antivirale verso ceppi wild-type HIV-1 di laboratorio ad una concentrazione media di cabotegravir di 0,22 nM, valori necessari a ridurre la replicazione virale del 50% (EC₅₀) nelle cellule della frazione mononucleata del sangue periferico (PBMC), di 0,74 nM nelle cellule 293Te di 0,57 nM nelle cellule MT-4. Cabotegravir ha mostrato attività antivirale in coltura cellulare verso un gruppo di 24 isolati clinici di HIV-1 (tre per ogni isolato del gruppo M nei sottotipi A, B, C, D, E, F, e G, e 3 del gruppo O) con valori di EC₅₀ che variavano da 0,02 nM a 1,06 nM, per HIV-1. I valori di EC₅₀ di cabotegravir contro tre isolati clinici di HIV-2 variavano da 0,10 nM a 0,14 nM. Non sono disponibili dati clinici nei pazienti con HIV-2.

Attività antivirale in associazione con altri medicinali antivirali

Nessun medicinale con attività anti-HIV intrinseca è risultato antagonista all'attività antiretrovirale di cabotegravir (le analisi *in vitro* sono state condotte in associazione con rilpivirina, lamivudina, tenofovir ed emtricitabina).

Resistenza in vitro

Attività verso il ceppo *wild-type* HIV-1 e verso ceppi resistenti: nel corso di passaggi seriali fino a 112 giorni con ceppo HIV-1 IIIB, non sono stati osservati virus che abbiano prodotto un aumento dell'EC₅₀ di cabotegravir > di 10 volte. Nel corso di passaggio seriale con HIV-1 *wild-type* (con polimorfismo T124A), in presenza di cabotegravir, sono emerse le seguenti mutazioni nell'integrasi (IN): Q146L (intervallo del *fold-change* [FC]: 1,3-4,6), S153Y (intervallo del FC: 2,8-8,4) e I162M (FC: 2,8).

Come sopra riportato, l'identificazione della T124A è da considerarsi la selezione di una variante minoritaria preesistente che non comporta diversa suscettibilità a cabotegravir. Non sono state selezionate sostituzioni amminoacidiche nella regione dell'integrasi durante passaggio seriale con ceppo *wild-type* HIV-1 NL-432, in presenza di cabotegravir 6,4 nM, fino a 56 giorni

In presenza di mutanti con sostituzioni multiple è stato osservato un FC più elevato in mutanti contenenti la Q148K o Q148R. La E138K/Q148H ha comportato una diminuzione di 0,92 volte della sensibilità a cabotegravir, ma la E138K/Q148R ha comportato una diminuzione della sensibilità di 12 volte e la E138K/Q148K ha comportato una diminuzione di 81 volte della sensibilità a cabotegravir. Le G140C/Q148R e G140S/Q148R hanno determinato rispettivamente una diminuzione di 22 e 12 volte della sensibilità a cabotegravir. Mentre la N155H non ha alterato la sensibilità a cabotegravir, la N155H/Q148R ha comportato una diminuzione di 61 volte della sensibilità a cabotegravir. Altre mutazioni multiple che hanno comportato una variazione del FC tra 5 e 10 sono: T66K/L74M (FC=6,3), G140S/Q148K (FC=5,6), G140S/Q148H (FC=6,1) e E92Q/N155H (FC=5,3).

Resistenza in vivo

Il numero dei soggetti che hanno soddisfatto i criteri di fallimento virologico confermato (*Confirmed Virologic Failure - CVF*) è risultato basso nell'analisi aggregata degli studi FLAIR e ATLAS. Nell'analisi aggregata, si sono osservati 7 CVF nel regime cabotegravir più rilpivirina (7/591, 1,2%) e 7 CVF nel regime antiretrovirale in corso (7/591, 1,2%). I tre CVF nel regime cabotegravir più rilpivirina nello studio FLAIR

con analisi di resistenza presentavano un sottotipo A1. Inoltre, 2 dei 3 CVF presentavano una sostituzione emergente Q148R associata a resistenza agli inibitori dell'integrasi mentre uno dei tre presentava una G140R con ridotta sensibilità fenotipica a cabotegravir. Tutti e 3 i CVF avevano una sostituzione associata alla resistenza a rilpivirina: K101E, E138E/A/K/T o E138K, e due dei tre hanno mostrato una ridotta sensibilità fenotipica a rilpivirina. I 3 CVF nello studio ATLAS appartenevano al sottotipo A, A1 e AG. Uno dei tre CVF aveva la sostituzione N155H associata alla resistenza agli inibitori dell'integrasi al fallimento con ridotta sensibilità fenotipica a cabotegravir. Tutti e tre i CVF avevano una sostituzione associata alla resistenza a rilpivirina al fallimento: E138A, E138E/K o E138K, e mostravano una ridotta sensibilità fenotipica a rilpivirina. In due di questi tre CVF, le sostituzioni associate a resistenza a rilpivirina osservate al fallimento sono state osservate anche al basale nel PBMC HIV-1 DNA. Il settimo CVF (FLAIR) è relativo ad un partecipante che non ha mai ricevuto un'iniezione.

Le sostituzioni associate alla resistenza a cabotegravir iniettabile a lunga durata d'azione, osservate nell'analisi aggregata degli studi ATLAS e FLAIR, sono state G140R (n=1), Q148R (n=2) e N155H (n=1).

Nello studio ATLAS-2M, 10 soggetti hanno soddisfatto i criteri del CVF alla settimana 48: 8 soggetti (1,5%) nel braccio Q8W e 2 soggetti (0,4%) nel braccio Q4W. Otto soggetti hanno soddisfatto i criteri del CVF prima o al *timepoint* della settimana 24.

Al basale nel braccio Q8W, 5 soggetti presentavano mutazioni associate alla resistenza a rilpivirina Y181Y/C + H221H/Y, Y188Y/F/H/L, Y188L, E138A o E138E/A e 1 soggetto aveva una mutazione di resistenza a cabotegravir, G140G/R (oltre alla suddetta mutazione associata alla resistenza a rilpivirina Y188Y/F/H/L). Al *timepoint* di sospetto fallimento virologico (SVF), nel braccio Q8W, 6 soggetti avevano mutazioni associate alla resistenza a rilpivirina, di cui 2 soggetti avevano anche la K101E e 1 soggetto aveva anche la E138E/K dal basale al *timepoint* SVF. Il FC di rilpivirina era al di sopra del *cut-off* biologico per 7 soggetti e variava da 2,4 a 15. Cinque dei 6 soggetti con sostituzione associata a resistenza a rilpivirina, avevano anche sostituzioni associate a resistenza agli INSTI (*integrase strand-transfer inhibitors*), N155H (n=2); Q148R; Q148Q/R + N155N/H (n=2). La sostituzione INSTI, L74I, è stata osservata in 4 soggetti su 7. Il test genotipico e fenotipico per integrasi non ha dato esito per un soggetto, mentre per un altro soggetto il test fenotipico per cabotegravir non è stato disponibile. I FC per i soggetti del braccio Q8W variavano da 0,6 a 9,1 per cabotegravir, da 0,8 a 2,2 per dolutegravir e da 0,8 a 1,7 per bictegravir.

Nel braccio Q4W, nessuno presentava sostituzioni associate a resistenza a rilpivirina o a INSTI, al basale. Un soggetto presentava la sostituzione NNRTI, G190Q, in combinazione con il polimorfismo NNRTI, V189I. Al *timepoint* di SVF, un soggetto ha sviluppato mutazioni associate a resistenza a rilpivirina, K101E + M230L, mentre l'altro manteneva le sostituzioni NNRTI G190Q + V189I con l'aggiunta di V179V/I. Entrambi i soggetti hanno mostrato una ridotta sensibilità fenotipica a rilpivirina. Entrambi i soggetti avevano anche mutazioni associate alla resistenza agli INSTI, sia la Q148R + E138E/K o la N155N/H alla SVF e 1 soggetto aveva una ridotta sensibilità a cabotegravir. Nessuno dei soggetti aveva la sostituzione INSTI, L74I. I FC per i soggetti del braccio Q4W erano 1,8 e 4,6 per cabotegravir, 1,0 e 1,4 per dolutegravir e 1,1 e 1,5 per bictegravir.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di Vocabria più rilpivirina è stata valutata in due studi di non inferiorità di Fase III, randomizzati, multicentrici, con controllo attivo, a bracci paralleli, in aperto, FLAIR (studio 201584) e ATLAS (studio 201585). L'analisi primaria è stata condotta dopo che tutti i soggetti avevano completato la loro visita alla settimana 48 o interrotto prematuramente lo studio.

Pazienti virologicamente soppressi (che hanno ricevuto un precedente regime a base di dolutegravir per 20 settimane)

Nello studio FLAIR, 629 soggetti con infezione da HIV-1, *naïve* al trattamento antiretrovirale (ART), hanno ricevuto un regime di trattamento contenente dolutegravir, un inibitore di *strand transfer* dell'integrasi (INSTI), per 20 settimane (dolutegravir/abacavir/lamivudina o dolutegravir più altri 2 inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa se i soggetti erano HLA-B*5701 positivi). I soggetti che erano in soppressione virologica (HIV-1 RNA <50 copie per mL, n=566) sono stati successivamente randomizzati (1:1) a ricevere

il regime Vocabria più rilpivirina o a rimanere nel regime antivirale corrente (CAR). I soggetti randomizzati a ricevere il regime Vocabria più rilpivirina, iniziavano il trattamento con una fase di induzione orale costituita da una compressa di Vocabria da 30 mg più una compressa di rilpivirina da 25 mg, al giorno, per almeno 4 settimane, cui ha fatto seguito un trattamento con un'iniezione di Vocabria (mese 1: iniezione da 600 mg, dal mese 2 in poi: iniezione da 400 mg) più un'iniezione di rilpivirina (mese 1: iniezione da 900 mg, dal mese 2 in poi: iniezione da 600 mg), ogni mese per ulteriori 44 settimane. Questo studio è stato esteso fino a 96 settimane.

Pazienti virologicamente soppressi (in un regime antiretrovirale stabile da almeno 6 mesi)

Nello studio ATLAS, 616 soggetti con infezione da HIV-1, già trattati con ART, in soppressione virologica (da almeno 6 mesi) (HIV-1 RNA <50 copie per mL) sono stati randomizzati (1:1) a ricevere un regime con Vocabria più rilpivirina oppure a mantenere il regime CAR. I soggetti randomizzati a ricevere il regime Vocabria più rilpivirina iniziavano il trattamento con una fase di induzione orale con una compressa di Vocabria da 30 mg più una compressa di rilpivirina da 25 mg, al giorno per almeno 4 settimane, cui ha fatto seguito un trattamento con un'iniezione di Vocabria (mese 1: iniezione da 600 mg, dal mese 2 in poi: iniezione da 400 mg) più un'iniezione di rilpivirina (mese 1: iniezione da 900 mg, dal mese 2 in poi: iniezione da 600 mg) ogni mese per ulteriori 44 settimane. In ATLAS, il 50%, il 17% e il 33% dei soggetti erano stati trattati rispettivamente con un NNRTI, PI o INI come classe del loro terzo farmaco di trattamento basale prima della randomizzazione e questa disposizione è stata simile tra i bracci di trattamento.

Dati aggregati

Al basale, nell'analisi aggregata, per il braccio Vocabria più rilpivirina, l'età mediana dei soggetti era di 38 anni, il 27% era di genere femminile, il 27% non era di etnia bianca, l'1% aveva ≥ 65 anni e il 7% aveva una conta di cellule CD4+ inferiore a 350 cellule per mm³; queste caratteristiche erano simili tra i bracci di trattamento.

L'*endpoint* primario di entrambi gli studi è stato la percentuale di soggetti con HIV-1 RNA plasmatico ≥ 50 copie/mL alla settimana 48 (*snapshot algorithm* per la popolazione ITT-E).

In un'analisi aggregata di due studi *pivotal*, Vocabria più rilpivirina è risultato non inferiore alla CAR nella percentuale di soggetti che presentavano livelli plasmatici di HIV-1 RNA ≥ 50 copie/mL (1,9% e 1,7%, rispettivamente) alla settimana 48. La differenza aggiustata di trattamento tra Vocabria più rilpivirina e la CAR (0,2; IC al 95%: -1,4, 1,7) per l'analisi aggregata ha soddisfatto il criterio di non inferiorità (limite superiore del dell'IC al 95% inferiore al 4%).

L'*endpoint* primario e gli altri *outcome* a 48 settimane, compresi gli *outcome* per i fattori chiave al basale, per FLAIR e ATLAS, sono mostrati nelle Tabelle 4 e 5.

Tabella 4 Outcome virologici del trattamento randomizzato degli studi FLAIR e ATLAS a 48 settimane (Snapshot analysis)

	FLAIR		ATLAS		Dati aggregati	
	Vocabria + RPV N=283	CAR N=283	Vocabria + RPV N=308	CAR N=308	Vocabria +RPV N=591	CAR N=591
HIV-1 RNA ≥ 50 copie/mL[†] (%)	6 (2,1)	7 (2,5)	5 (1,6)	3 (1,0)	11 (1,9)	10 (1,7)
Differenza di trattamento % (IC al 95%)*	-0,4 (-2,8, 2,1)		0,7 (-1,2, 2,5)		0,2 (-1,4, 1,7)	
HIV-1 RNA <50 copie/mL (%)	265 (93,6)	264 (93,3)	285 (92,5)	294 (95,5)	550 (93,1)	558 (94,4)
Differenza di trattamento % (IC al 95%)*	0,4 (-3,7, 4,5)		-3,0 (-6,7, 0,7)		-1,4 (-4,1, 1,4)	
Nessun dato virologico nella finestra alla settimana 48 (%)	12 (4,2)	12 (4,2)	18 (5,8)	11 (3,6)	30 (5,1)	23 (3,9)
Motivazioni						
Interruzione dallo studio/dal farmaco a causa di evento avverso o morte (%)	8 (2,8)	2 (0,7)	11 (3,6)	5 (1,6)	19 (3,2)	7 (1,2)
Interruzione dallo studio/dal farmaco per altre ragioni (%)	4 (1,4)	10 (3,5)	7 (2,3)	6 (1,9)	11 (1,9)	16 (2,7)
Dati mancanti nel periodo di finestra, ma ancora in studio (%)	0	0	0	0	0	0

* Aggiustato per i fattori di stratificazione basale

[†] Sono inclusi i soggetti che hanno interrotto per mancanza di efficacia, interrotto mentre non erano in soppressione virologica.

N = Numero di soggetti in ciascun gruppo di trattamento, IC = intervallo di confidenza, CAR = *current antiviral regimen*- regime antivirale in corso

Tabella 5 Percentuale di soggetti con HIV-1 RNA plasmatico ≥ 50 copie/mL alla 48^a settimana per i fattori chiave al basale (*Snapshot Outcomes*).

Fattori al basale		Dati aggregati dagli studi FLAIR e ATLAS	
		Vocabria + RPV N=591 n/N (%)	CAR N=591 n/N (%)
CD4+ (cell./mm³) al basale	<350	0/42	2/54 (3,7)
	da ≥ 350 a <500	5/120 (4,2)	0/117
	≥ 500	6/429 (1,4)	8/420 (1,9)
Genere	Maschio	6/429 (1,4)	9/423 (2,1)
	Femmina	5/162 (3,1)	1/168 (0,6)
Etnia	Bianca	9/430 (2,1)	7/408 (1,7)
	Afro/Americana Nera	2/109 (1,8)	3/133 (2,3)
	Asiatica/Altra	0/52	0/48
BMI	<30 kg/m ²	6/491 (1,2)	8/488 (1,6)
	≥ 30 kg/m ²	5/100 (5,0)	2/103 (1,9)
Età (anni)	<50	9/492 (1,8)	8/466 (1,7)
	≥ 50	2/99 (2,0)	2/125 (1,6)
Terapia antivirale basale alla randomizzazione	PI	1/51 (2,0)	0/54
	INI	6/385 (1,6)	9/382 (2,4)
	NNRTIs	4/155 (2,6)	1/155 (0,6)

BMI= *body mass index* - indice di massa corporea

PI= *Protease inhibitor* - inibitore della proteasi

INI= *Integrase inhibitor* - inibitore dell'integrasi

NNRTI= *Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor* - inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa

In entrambi gli studi FLAIR e ATLAS, le differenze di trattamento tra le caratteristiche al basale (conta CD4+, genere, etnia, BMI, età, classe del terzo agente terapeutico al basale) erano comparabili.

Settimana 96 studio FLAIR

Nello studio FLAIR a 96 settimane, i risultati sono rimasti coerenti con quelli a 48 settimane. La percentuale di soggetti con HIV-1 RNA plasmatico ≥ 50 copie/mL in Vocabria più rilpivirina (n=283) e CAR (n=283) è stata rispettivamente del 3,2% e del 3,2% (differenza di trattamento aggiustata tra Vocabria più rilpivirina e CAR [0,0; IC al 95% : -2,9, 2,9]). La percentuale di soggetti con HIV-1 RNA plasmatico <50 copie/mL in Vocabria più rilpivirina e CAR era rispettivamente dell'87% e dell'89% (differenza di trattamento aggiustata tra Vocabria più rilpivirina e CAR [-2,8; IC al 95% : -8,2, 2,5]).

Settimana 124 studio FLAIR Direttamente all'iniezione vs Induzione orale.

Nello studio FLAIR, è stata effettuata una valutazione della sicurezza e dell'efficacia alla settimana 124 per i pazienti eleggibili a passare (alla settimana 100) da abacavir/dolutegravir/lamivudina a Vocabria più rilpivirina nella fase di estensione. Ai partecipanti è stata data la possibilità di cominciare il nuovo trattamento con o senza una fase di induzione orale, determinando due gruppi: uno che ha effettuato la fase di induzione orale (OLI) (n=121) e un gruppo che ha iniziato direttamente l'iniezione (DTI) (n=111).

Alla settimana 124, la percentuale di soggetti con HIV-1 RNA ≥ 50 copie/mL è stata dello 0,8% e dello 0,9% per i gruppi con la fase di induzione orale e che hanno iniziato direttamente l'iniezione, rispettivamente. I tassi di soppressione virologica (HIV-1 RNA <50 copie/mL) erano simili in entrambi i gruppi OLI (93,4%) e DTI (99,1%).

Somministrazione ogni 2 mesi

Pazienti virologicamente soppressi (in un regime antiretrovirale stabile da almeno 6 mesi)

L'efficacia e la sicurezza di Vocabria iniettabile, somministrato ogni 2 mesi, sono state valutate in uno studio di non inferiorità, randomizzato di Fase IIIb, multicentrico, a bracci paralleli, in aperto, ATLAS-2M (207966). L'analisi primaria è stata condotta dopo che tutti i soggetti avevano completato la visita della settimana 48 o avevano interrotto prematuramente lo studio.

Nello studio ATLAS-2M, 1045 soggetti con infezione da HIV-1, già trattati con ART, in soppressione virologica, sono stati randomizzati (1:1) e hanno ricevuto un regime di Vocabria più rilpivirina iniettabili somministrati ogni 2 mesi o mensilmente. I soggetti inizialmente in trattamento non-cabotegravir/rilpivirina, hanno ricevuto un trattamento orale di induzione che prevede una compressa di Vocabria da 30 mg più una compressa di rilpivirina da 25 mg, al giorno, per almeno 4 settimane. I soggetti randomizzati con iniezioni mensili di Vocabria (mese 1: iniezione da 600 mg, dal mese 2 in poi: iniezione da 400 mg) e rilpivirina (mese 1: iniezione da 900 mg, dal mese 2 in poi: iniezione da 600 mg) sono stati trattati per altre 44 settimane. I soggetti randomizzati con iniezioni ogni 2 mesi di Vocabria (iniezione da 600 mg al mese 1, 2, 4 e successivamente ogni 2 mesi) e rilpivirina (iniezione da 900 mg al mese 1, 2, 4 e successivamente ogni 2 mesi) venivano trattati per ulteriori 44 settimane. Prima della randomizzazione, il 63%, il 13% e il 24% dei soggetti ha ricevuto Vocabria più rilpivirina per 0 settimane, da 1 a 24 settimane e più di 24 settimane, rispettivamente.

Al basale, l'età mediana dei soggetti era di 42 anni, il 27% era di sesso femminile, il 27% non bianco, il 4% era ≥ 65 anni e il 6% aveva una conta di cellule CD4+ inferiore a 350 cellule per mm^3 ; queste caratteristiche erano simili tra i bracci di trattamento.

L'*endpoint* primario in ATLAS-2M era la percentuale di soggetti con HIV-1 RNA plasmatico ≥ 50 copie/mL alla settimana 48 (*snapshot algorithm* per la popolazione ITT-E).

In ATLAS-2M, Vocabria e rilpivirina somministrati ogni 2 mesi non erano inferiori a Vocabria e rilpivirina somministrati mensilmente sulla percentuale dei soggetti con HIV-1 RNA plasmatico ≥ 50 copie/mL (1,7% e 1,0% rispettivamente) alla settimana 48. La differenza di trattamento aggiustata tra Vocabria e rilpivirina somministrati ogni 2 mesi e mensilmente (0,8; IC al 95% : -0,6, 2,2) ha soddisfatto il criterio di non inferiorità (limite superiore dell'IC al 95% inferiore al 4%).

Tabella 6 Outcome virologici del trattamento randomizzato di ATLAS-2M a 48 settimane (Snapshot analysis)

	Somministrazione ogni 2 mesi (Q8W)	Somministrazione mensile (Q4W)
	N=522 (%)	N=523 (%)
HIV-1 RNA\geq50 copie/mL[†] (%)	9 (1,7)	5 (1,0)
Differenza di trattamento % (IC al 95%)*	0,8 (-0,6, 2,2)	
HIV-1 RNA <50 copie/mL (%)	492 (94,3)	489 (93,5)
Differenza di trattamento % (IC al 95%)*	0,8 (-2,1, 3,7)	
Nessun dato virologico nella finestra alla settimana 48	21 (4,0)	29 (5,5)
Motivazioni:		
Studio interrotto a causa di evento avverso o morte (%)	9 (1,7)	13 (2,5)
Studio interrotto per altre ragioni (%)	12 (2,3)	16 (3,1)
Dati mancanti nel periodo di finestra, ma in studio (%)	0	0

* Aggiustato per i fattori di stratificazione al basale

† Sono inclusi i soggetti che hanno interrotto per mancanza di efficacia, interrotto mentre non erano in soppressione.

N = Numero di soggetti in ciascun gruppo di trattamento, IC = intervallo di confidenza, CAR = *current antiviral regimen*- regime antivirale in corso

Tabella 7 Percentuale di soggetti con HIV-1 RNA plasmatico ≥ 50 copie/mL alla settimana 48 per i fattori basali chiave (*Snapshot Outcome*)

Fattori al basale		Numero di HIV-1 RNA ≥ 50 copie/mL/Totale analizzato (%)	
		Somministrazione ogni 2 mesi (Q8W)	Somministrazione mensile (Q4W)
Conta delle cellule CD4+ (cell./mm ³) al basale	<350	1/ 35 (2,9)	1/ 27 (3,7)
	da 350 a <500	1/ 96 (1,0)	0/ 89
	≥ 500	7/391 (1,8)	4/407 (1,0)
Genere	Maschio	4/385 (1,0)	5/380 (1,3)
	Femmina	5/137 (3,5)	0/143
Etnia	Bianca	5/370 (1,4)	5/393 (1,3)
	Non-Bianca	4/152 (2,6)	0/130
	Nera /Afro/Americana	4/101 (4,0)	0/ 90
	Non-Nera /Afro Americana	5/421 (1,2)	5/421 (1,2)
BMI	<30 kg/m ²	3/409 (0,7)	3/425 (0,7)
	≥ 30 kg/m ²	6/113 (5,3)	2/98 (2,0)
Età (anni)	<35	4/137 (2,9)	1/145 (0,7)
	da 35 a <50	3/242 (1,2)	2/239 (0,8)
	>50	2/143 (1,4)	2/139 (1,4)
Esposizione precedente a CAB/RPV	Nessuna	5/327 (1,5)	5/327 (1,5)
	1-24 settimane	3/69 (4,3)	0/68
	>24 settimane	1/126 (0,8)	0/128

BMI= *body mass index*

Nello studio ATLAS-2M, le differenze di trattamento per l'*endpoint* primario tra le caratteristiche al basale (conta dei linfociti CD4+, genere, etnia, BMI, età e precedente esposizione a cabotegravir/rilpivirina) non sono risultate clinicamente significative.

Analisi post-hoc

L'analisi multivariata degli studi aggregati di Fase 3 (ATLAS, FLAIR e ATLAS-2M), inclusi i dati provenienti da 1039 adulti con infezione da HIV senza nessuna precedente esposizione a Vocabria più rilpivirina, hanno esaminato l'influenza della carica virale al basale e le caratteristiche dei partecipanti, il regime posologico e le concentrazioni plasmatiche dei farmaci post-basale sul fallimento virologico confermato (CVF) utilizzando modelli di regressione con una procedura di selezione covariata. Fino alla settimana 48 in questi studi, 13 su 1039 (1,25%) partecipanti hanno avuto un CVF mentre ricevevano cabotegravir e rilpivirina.

Quattro covariate sono state associate in modo significativo ($P < 0,05$ per ogni *odds ratio* aggiustato) ad un aumento del rischio di CVF: mutazioni associate a resistenza a rilpivirina al basale identificate mediante test genotipico del DNA provirale, HIV-1 sottotipo A6/A1 (associata al polimorfismo dell'integrasi L74I), concentrazione al minimo di rilpivirina 4 settimane dopo l'iniezione iniziale, indice di massa corporea di almeno 30 kg/m^2 (associato alla farmacocinetica di cabotegravir). Altre covariate, tra cui la somministrazione Q4W o Q8W, il genere femminile o altri sottotipi virali (non A6/A1) non hanno avuto alcuna associazione significativa con la CVF. Nessun fattore basale, se presente nell'isolato, era predittivo di fallimento virologico. Tuttavia, una combinazione di almeno 2 dei seguenti fattori basali era associata ad un aumento del rischio di CVF: mutazioni associate alla resistenza a rilpivirina, sottotipo A6/A1 dell'HIV-1, o $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ (vedere Tabella 8).

Tabella 8 Outcome alla settimana 48 considerando la presenza dei fattori chiave al basale: mutazioni associate a resistenza a rilpivirina, sottotipo A6/A1¹ e $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$

Fattori al basale (numero)	Successo virologico (%) ²	Fallimento virologico confermato (%) ³
0	694/732 (94,8)	3/732 (0,41)
1	261/272 (96,0)	1/272 (0,37) ⁴
≥ 2	25/35 (71,4)	9/35 (25,7) ⁵
TOTALE (Intervallo di confidenza al 95%)	980/1039 (94,3) (92,74%, 95,65%)	13/1039 (1,25) (0,67%, 2,13%)

¹ HIV-1 sottotipo A1 o A6 classificazione basata sul Los Alamos National Library panel dall'HIV Sequence database (Giugno 2020)

² Basato su FDA *Snapshot algorithm* di RNA < 50 copie/mL.

³ Definita come due misurazioni consecutive di HIV RNA ≥ 200 copie/mL.

⁴ *Positive Predictive Value* (PPV) $< 1\%$; *Negative Predictive Value* (NPV) 98%; sensibilità 8%; specificità 74%

⁵ PPV 26%; NPV 99,6%; sensibilità 69%; specificità 97,5%

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Vocabria compresse per il trattamento dell'infezione da HIV-1 in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di cabotegravir è simile tra i soggetti sani e quelli con infezione da HIV. La variabilità della farmacocinetica di cabotegravir è moderata. Negli studi di Fase I su soggetti sani, il coefficiente di variabilità *between-subject* (CV_b%) per AUC, C_{\max} e C_{τ} variava dal 26 al 34% in studi su soggetti sani e dal 28 al 56% in studi su soggetti con infezione da HIV-1. Il coefficiente di variabilità *within-subject* (CV_w%) è inferiore al coefficiente di variabilità *between-subject*.

Tabella 9. Parametri farmacocinetici dopo somministrazione orale di cabotegravir una volta al giorno

Fase di somministrazione	Regime posologico	Media geometrica (5° 95°percentile) ^a		
		AUC _(0-tau) ^b ($\mu\cdot\text{h/mL}$)	C_{\max} ($\mu\text{/mL}$)	C_{τ} ($\mu\text{/mL}$)
Induzione orale ^c	30 mg una volta al giorno	145 (93,5, 224)	8,0 (5,3, 11,9)	4,6 (2,8, 7,5)

^a I valori dei parametri farmacocinetici (PK) erano basati su stime individuali *post-hoc* degli studi aggregati FLAIR e ATLAS dai modelli di PK di popolazione di cabotegravir ($n = 581$)

^b tau è l'intervallo di somministrazione: 24 ore per la somministrazione orale;

^c I valori dei parametri farmacocinetici dell'induzione orale rappresentano lo stato stazionario.

Assorbimento

Cabotegravir viene assorbito rapidamente dopo somministrazione orale, con T_{max} mediana a 3 ore dopo la dose per la formulazione in compressa. Con un dosaggio una volta al giorno, lo *steady-state* farmacocinetico è raggiunto entro 7 giorni.

Cabotegravir può essere somministrato con o senza cibo. Il cibo ha aumentato il grado di assorbimento di cabotegravir. La biodisponibilità di cabotegravir è indipendente dal contenuto del pasto: pasti ricchi di grassi hanno aumentato l' $AUC_{(0-\infty)}$ di cabotegravir del 14% e aumentato la C_{max} del 14% rispetto alle condizioni di digiuno. Questi aumenti non sono clinicamente significativi.

La biodisponibilità assoluta di cabotegravir non è stata stabilita.

Distribuzione

Cabotegravir è altamente legato (>99%) alle proteine plasmatiche umane, sulla base dei dati *in vitro*. Dopo somministrazione di compresse per via orale, il volume apparente di distribuzione (V_z/F) medio nel plasma era di 12,3 litri. Negli esseri umani, la stima del V_c/F di cabotegravir nel plasma è stata di 5,27 litri e V_p/F era di 2,43 litri. Queste stime sul volume, insieme all'ipotesi di elevata biodisponibilità, suggeriscono una certa distribuzione di cabotegravir nello spazio extracellulare.

Cabotegravir è presente nel tratto genitale femminile e maschile. La mediana del rapporto tra tessuto cervicale e vaginale: plasma variava da 0,16 a 0,28 e la mediana del rapporto tra tessuto rettale: plasma era ≤ 0.08 dopo una singola iniezione IM da 400 mg a 4, 8 e 12 settimane dopo la somministrazione.

Cabotegravir è presente nel liquido cerebrospinale (CSF). Nei soggetti con infezione da HIV trattati con un regime di cabotegravir iniettabile più rilpivirina iniettabile, il rapporto tra la concentrazione di cabotegravir nel CSF e nel plasma [mediana (*range*)] ($n=16$) era di 0,003 (*range*: da 0,002 a 0,004) una settimana dopo un'iniezione di cabotegravir a lunga durata d'azione (Q4W o Q8W) allo stato stazionario. In linea con le concentrazioni terapeutiche di cabotegravir nel CSF, l'HIV-1 RNA nel CSF ($n=16$) era <50 copie/mL nel 100% dei soggetti e <2 copie/mL in 15/16 soggetti (94%). Al medesimo *time point*, il livello plasmatico di HIV-1 RNA ($n=18$) era <50 copie/mL nel 100% e <2 copie/mL in 12/18 soggetti (66.7%).

In vitro, cabotegravir non è stato un substrato del polipeptide trasportatore di anioni organici (OATP) 1B1, OATP2B1, OATP1B3 o del trasportatore di cationi organici (OCT1).

Biotrasformazione

Cabotegravir è metabolizzato principalmente da mediante UGT1A1 e con un componente minoritaria, mediante UGT1A9. Cabotegravir è il principale composto circolante nel plasma, rappresentando $> 90\%$ del radiocarbonio totale del plasma. Dopo somministrazione orale nell'uomo, cabotegravir viene eliminato principalmente attraverso il metabolismo; l'eliminazione renale di cabotegravir immodificato è bassa ($<1\%$ della dose). Il quarantasette per cento della dose orale totale viene escreta come cabotegravir immodificato nelle feci. Non è noto se tutto o parte di questo è dovuto al farmaco non assorbito o all'escrezione biliare del coniugato-glucuronide che può essere ulteriormente degradato a formare il composto principale nel lume intestinale. È stato osservato che cabotegravir è presente nei campioni di bile duodenale. Il metabolita glucuronide era presente anche in alcuni, ma non in tutti, i campioni biliari duodenali. Il 27 per cento della dose orale totale viene escreta nelle urine, principalmente come metabolita glucuronide (75% della radioattività urinaria, 20% della dose totale).

Cabotegravir non è un inibitore clinicamente rilevante dei seguenti enzimi e trasportatori: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15, e UGT2B17, P-gp, BCRP, *Bile salt export pump* (BSEP), OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, *multidrug and toxin extrusion* (MATE) 1, MATE 2-K, *multidrug resistance protein* (MRP) 2 o MRP4.

Eliminazione

Cabotegravir ha un'emivita terminale media di 41 ore e una *clearance* apparente (CL/F) di 0,21 L.

Polimorfismo

In una meta-analisi degli studi condotti su soggetti sani e con infezione da HIV, nei soggetti con genotipi UGT1A1 che conferisce lento metabolismo a cabotegravir è stato rilevato un aumento medio da 1,3 a 1,5 volte di AUC, C_{max} e C_{tau} di cabotegravir allo *steady-state* rispetto ai soggetti con genotipi associati a un metabolismo normale UGT1A1. Queste differenze non sono ritenute clinicamente rilevanti. Nei soggetti con polimorfismi UGT1A1 non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio.

Popolazioni speciali di pazienti

Genere

Le analisi di farmacocinetica di popolazione non hanno evidenziato alcun effetto clinicamente rilevante del genere sull'esposizione a cabotegravir, pertanto non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio in base al genere.

Etnia

Le analisi di farmacocinetica di popolazione non hanno evidenziato alcun effetto clinicamente rilevante dell'etnia sull'esposizione a cabotegravir, pertanto non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio in base all'etnia.

Body Mass Index (BMI)

Le analisi di farmacocinetica di popolazione non hanno evidenziato alcun effetto clinicamente rilevante del BMI sull'esposizione a cabotegravir, pertanto non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio in base al BMI.

Anziani

Le analisi di farmacocinetica di popolazione di cabotegravir non hanno evidenziato alcun effetto clinicamente rilevante dell'età sull'esposizione a cabotegravir. I dati di farmacocinetica di cabotegravir nei soggetti di età > 65 anni sono limitati.

Compromissione renale

Non sono state osservate differenze farmacocinetiche clinicamente significative tra soggetti con compromissione renale severa ($CrCL < 30$ mL/min e non in dialisi) e i corrispondenti soggetti sani. Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio per i pazienti con compromissione renale da lieve a severa (non in dialisi). Cabotegravir non è stato studiato nei pazienti in dialisi.

Compromissione epatica

Non sono state osservate differenze farmacocinetiche clinicamente significative tra soggetti con compromissione epatica moderata e i corrispondenti soggetti sani. Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio per i pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata (grado A o B della classificazione Child-Pugh). L'effetto di una compromissione epatica severa (grado C della classificazione Child-Pugh) sulla farmacocinetica di cabotegravir non è stato studiato.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Cancerogenesi e mutagenesi

Cabotegravir non è risultato mutageno o clastogeno usando i test *in vitro* nei batteri e nelle colture cellulari di mammifero e, *in vivo* nei roditori, nel test del micronucleo. Cabotegravir non è risultato cancerogeno negli studi a lungo termine condotti nel topo e nel ratto.

Studi di tossicologia riproduttiva

Nessun effetto è stato osservato sulla fertilità maschile o femminile nei ratti trattati con cabotegravir a dosi orali fino a 1.000 mg/kg/die (>20 volte l'esposizione alla dose massima raccomandata nell'uomo).

In uno studio di sviluppo embrione-fetale non ci sono stati esiti negativi sullo sviluppo dopo somministrazione orale di cabotegravir a femmine gravide di coniglio fino a una dose tossica per la madre di 2.000 mg/kg/giorno (0,66 volte l'esposizione nell'uomo alla MRHD *Maximum Recommended Human Dose*) o a femmine gravide di ratto a dosi fino a 1.000 mg/kg/die (>30 volte l'esposizione nell'uomo alla MRHD). Nei ratti sono state osservate alterazioni della crescita fetale (diminuzione del peso corporeo) alla dose di 1.000 mg/kg/die. Studi su femmine gravide di ratto hanno dimostrato che cabotegravir attraversa la placenta e può essere ritrovato nel tessuto fetale.

Negli studi pre e post-natali (PPN) nei ratti, cabotegravir induceva in modo riproducibile un ritardo nell'inizio del parto, e un aumento del numero dei nati morti e della mortalità neonatale alla dose di 1.000 mg/kg/die (> 30 volte l'esposizione negli esseri umani alla MRHD). Ad una dose più bassa di 5 mg/kg/die (circa 10 volte l'esposizione nell'uomo alla MRHD) cabotegravir non è stato associato con parto ritardato o mortalità neonatale. Negli studi su conigli e ratti non vi è stato alcun effetto sulla sopravvivenza quando i feti sono stati partoriti con taglio cesareo. Dato il tasso di esposizione, la rilevanza per l'uomo è sconosciuta.

Tossicità a dosi ripetute

L'effetto del trattamento giornaliero prolungato con alte dosi di cabotegravir è stato valutato negli studi di tossicità a dosi ripetute per via orale nei ratti (26 settimane) e nelle scimmie (39 settimane). Non ci sono stati effetti avversi correlati al medicinale nei ratti o nelle scimmie ai quali era stato somministrato cabotegravir per via orale a dosi fino a 1.000 mg/kg/die o 500 mg/kg/giorno, rispettivamente.

In uno studio di tossicità a 14 e 28 giorni nella scimmia, sono stati osservati effetti gastrointestinali (perdita di peso, emesi, feci liquide/sciolte, disidratazione da moderata a severa) ma erano il risultato della somministrazione locale del farmaco e non della tossicità sistemica.

In uno studio a 3 mesi nei ratti, in cui cabotegravir è stato somministrato per iniezione sottocutanea mensile (SC) (fino a una dose di 100 mg/kg); per iniezione mensile IM (fino a una dose di 75 mg/kg) o per iniezione sottocutanea settimanale SC (dose di 100 mg/kg), non sono stati rilevati effetti avversi e nessuna nuova tossicità di organi bersaglio (ad esposizioni >30 volte l'esposizione umana alla MRHD della dose di 400 mg IM).

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina (E460)
Ipromellosa (E464)
Sodio amido glicolato
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa

Ipromellosa(E464)
Titanio biossido (E171)
Macrogol (E1521)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede nessuna particolare modalità di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi bianchi in HDPE (polietilene ad alta densità), chiusi con chiusura a prova di bambino in polipropilene, con un sigillo a caldo ad induzione in polietilene. Ogni flacone contiene 30 compresse rivestite con film.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8 NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1481/001

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 17 Dicembre 2020

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI
 LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL’AUTORIZZAZIONE
 ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
 L’USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Sospensione iniettabile a rilascio prolungato

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

Compresse rivestite con film

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo

beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**
- **Obbligo di condurre attività post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio condurrà uno studio prospettico di coorte (studio COMBINE-2) per raccogliere dati dai pazienti al fine di valutare l'efficacia clinica, l'aderenza, la durata e le interruzioni dopo l'inizio del regime a lunga durata di cabotegravir e rilpivirina. Lo studio monitorerà anche la resistenza e la risposta ai successivi regimi antiretrovirali tra i pazienti che sono passati dal regime a lunga durata d'azione di cabotegravir e rilpivirina ad un altro regime. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenterà annualmente i risultati preliminari dello studio e presenterà i risultati finali dello studio entro settembre 2026.	Settembre 2026
Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio condurrà uno studio quinquennale basato su dati reali sull'uso del medicinale (DUS). Questo studio di coorte osservazionale avrà lo scopo di comprendere meglio la popolazione di pazienti che ricevono regimi contenenti cabotegravir iniettabile a lunga durata d'azione e/o rilpivirina iniettabile a lunga durata d'azione nella normale pratica clinica. Lo studio valuterà i modelli di utilizzo, l'aderenza e l'efficacia clinica post-commercializzazione di questi regimi e monitorerà l'emergenza di resistenza tra i fallimenti virologici per i quali sono disponibili i dati sui test di resistenza. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenterà annualmente i risultati preliminari dello studio e presenterà i risultati finali del DUS entro settembre 2026.	Settembre 2026

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA- 400 MG INIETTABILE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Vocabria 400 mg sospensione iniettabile a rilascio prolungato
cabotegravir

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 400 mg di cabotegravir.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche: mannitolo, polisorbato 20, macrogol e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Sospensione iniettabile a rilascio prolungato

Contiene: 1 flaconcino

1 adattatore per flaconcino

1 siringa

1 ago da iniezione

2 mL

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Aprire qui

Per uso intramuscolare

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non congelare

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1481/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

CARTONCINO 400 MG INIETTABILE (NELLA SCATOLA)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vocabria 400 mg sospensione iniettabile a rilascio prolungato
cabotegravir

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO (I)**

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

2 mL

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere le istruzioni per l'uso prima di preparare Vocabria
Per uso intramuscolare

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI
DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON
UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

13. NUMERO DI LOTTO

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DEL FLACONCINO – 400MG INIETTABILE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Vocabria 400 mg sospensione iniettabile a rilascio prolungato
cabotegravir
IM

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

2 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA- 600 MG INIETTABILE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vocabria 600 mg sospensione iniettabile a rilascio prolungato
cabotegravir

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 600 mg di cabotegravir.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche: mannitolo, polisorbato 20, macrogol e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Sospensione iniettabile a rilascio prolungato

Contiene: 1 flaconcino

1 adattatore per flaconcino

1 siringa

1 ago da iniezione

3 mL

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Aprire qui

Per uso intramuscolare

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non congelare

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1481/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

CARTONCINO 600 MG INIETTABILE (NELLA SCATOLA)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vocabria 600 mg sospensione iniettabile a rilascio prolungato
cabotegravir

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO (I)**

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

3 mL

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere le istruzioni per l'uso prima di preparare Vocabria
Per uso intramuscolare

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI
DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON
UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

13. NUMERO DI LOTTO

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DEL FLACONCINO – 600MG INIETTABILE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Vocabria 600 mg sospensione iniettabile a rilascio prolungato
cabotegravir
IM

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

3 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA - COMPRESSE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Vocabria 30 mg compresse rivestite con film
cabotegravir

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 30 mg di cabotegravir (come sodio).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio monoidrato (vedere foglio illustrativo)

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI
DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON
UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1481/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

vocabria

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ETICHETTA - COMPRESSE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vocabria 30 mg compresse rivestite con film
cabotegravir

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 30 mg di cabotegravir (come sodio).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI
DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON
UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**

ViiV Healthcare BV

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1481/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Vocabria 400 mg sospensione iniettabile a rilascio prolungato cabotegravir

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di iniziare ad usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Vocabria e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Vocabria
3. Come vengono somministrate le iniezioni di Vocabria
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Vocabria
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1 Cos'è Vocabria e a cosa serve

Vocabria iniettabile contiene il principio attivo cabotegravir. Cabotegravir appartiene ad un gruppo di medicinali antiretrovirali chiamati *inibitori dell'integrasi (INI)*.

Vocabria iniettabile è usato per il trattamento dell'infezione da HIV (virus dell'immunodeficienza umana) negli adulti dai 18 anni di età in poi, che stanno ricevendo anche un altro medicinale antiretrovirale chiamato rilpivirina e per i quali l'infezione da HIV-1 è sotto controllo.

Le iniezioni di Vocabria non guariscono l'infezione da HIV, ma mantengono la quantità di virus nell'organismo a livelli bassi e ciò aiuta a mantenere il numero delle cellule CD4 nel sangue. Le cellule CD4 sono un tipo di globuli bianchi importanti che aiutano l'organismo a combattere l'infezione.

Vocabria iniettabile viene sempre somministrato assieme a un altro medicinale antiretrovirale chiamato *rilpivirina iniettabile*. Consultare il foglio illustrativo di rilpivirina per le informazioni su questo medicinale.

2 Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Vocabria

Non le deve essere somministrata una iniezione di Vocabria:

- se è **allergico** (*ipersensibile*) a cabotegravir o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- se sta prendendo uno di questi medicinali poiché possono avere effetto sull'attività di Vocabria:
 - **carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoina, fenobarbital** (medicinali per trattare l'epilessia e prevenire le convulsioni)
 - **rifampicina o rifapentina** (medicinali per trattare alcune infezioni batteriche come la tubercolosi).

➔ **Si rivolga al medico** se pensa che queste condizioni la riguardino.

Avvertenze e precauzioni

Reazione allergica

Vocabria contiene cabotegravir, che è un inibitore dell'integrasi. Altri inibitori dell'integrasi possono causare una grave reazione allergica nota come *reazione di ipersensibilità*. È necessario che sia a conoscenza di questi segni e sintomi importanti, in modo tale da riconoscerli mentre sta assumendo Vocabria.

➔ **Leggere le informazioni** contenute in "Altri possibili effetti indesiderati" al paragrafo 4 di questo foglio.

Problemi al fegato inclusa epatite B e/o C

Si rivolga al medico se ha o ha avuto problemi al fegato, inclusa l'epatite B e/o C. Il medico può valutare la gravità della malattia del fegato prima di decidere se può prendere Vocabria.

Faccia attenzione ai sintomi importanti

Alcune persone che assumono medicinali per l'infezione da HIV sviluppano altre condizioni che possono essere gravi. È necessario che sia a conoscenza di questi segni e sintomi importanti, in modo tale da riconoscerli mentre sta assumendo Vocabria. Questi includono:

- sintomi di infezioni
- sintomi di danno del fegato.

➔ **Legga le informazioni** al paragrafo 4 di questo foglio ("Possibili effetti indesiderati").

In caso di sintomi di infezione o di danni al fegato:

➔ **contatti immediatamente il medico.** Non prenda altri medicinali per l'infezione senza il consiglio del medico.

Le visite regolari sono importanti

È importante che lei **vada alle visite pianificate** per ricevere l'iniezione di Vocabria, per controllare l'infezione da HIV e per impedire che la malattia peggiori. Parli con il medico se sta pensando di interrompere il trattamento. Se è in ritardo nel ricevere l'iniezione di Vocabria o se smette di ricevere Vocabria, avrà bisogno di assumere altri medicinali per trattare l'infezione da HIV e per ridurre il rischio di sviluppare resistenza virale.

Vocabria iniettabile è un medicinale a lunga durata d'azione. Se interrompe il trattamento, bassi livelli di cabotegravir (il principio attivo di Vocabria) possono rimanere nel suo organismo fino a 12 mesi o più dopo l'ultima iniezione. Questi bassi livelli di cabotegravir non la proteggeranno dal virus e il virus può diventare resistente. Deve iniziare un trattamento diverso contro l'HIV entro un mese dall'ultima iniezione di Vocabria se fa iniezioni mensili, ed entro due mesi dall'ultima iniezione di Vocabria in caso di iniezioni ogni due mesi.

Protezione delle altre persone

L'infezione da HIV si trasmette attraverso rapporti sessuali con persone che hanno l'infezione o attraverso il contatto con sangue infetto (ad esempio, attraverso lo scambio di aghi da iniezione). Lei può ancora trasmettere l'HIV mentre viene trattato con questo medicinale, sebbene il rischio sia ridotto dall'effetto della terapia antiretrovirale. Discuta con il medico delle precauzioni necessarie da prendere per evitare di trasmettere l'infezione ad altre persone.

Bambini e adolescenti

Questo medicinale non è indicato per l'uso nei bambini o negli adolescenti di età inferiore a 18 anni, dal momento che non è stato studiato in tali pazienti.

Altri medicinali e Vocabria iniettabile

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale inclusi anche quelli senza obbligo di prescrizione.

Vocabria non deve essere somministrato con alcuni medicinali (vedere "Non le deve essere somministrata una iniezione di Vocabria" all'inizio del paragrafo 2).

Alcuni medicinali possono influenzare l'attività di Vocabria o rendere più probabile che lei vada incontro ad **effetti indesiderati**. Vocabria può anche avere effetto sull'attività di altri medicinali.

Informi il medico se sta prendendo:

- **rifabutina** (per trattare alcune infezioni come la tubercolosi).
- ➔ **Informi il medico o il farmacista** se sta assumendo questo medicinale. Il medico può decidere che è necessario sottoporla a ulteriori controlli.

Gravidanza e allattamento

Se è in gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno:

- ➔ **parli con il medico** prima di ricevere un'iniezione di Vocabria.

Gravidanza

- **Vocabria non è raccomandato durante la gravidanza.** Se necessario, il medico prenderà in considerazione il beneficio per lei e il rischio per il suo bambino legati alle iniezioni di Vocabria durante la gravidanza. Se sta pianificando una gravidanza, **parli con il medico in anticipo.**
- Se rimane incinta, non interrompa le visite programmate per ricevere l'iniezione di Vocabria senza consultare il medico.

Allattamento

Le donne che sono positive al test dell'HIV non devono allattare al seno perché l'infezione da HIV può essere trasmessa al bambino attraverso il latte materno.

Non è noto se i componenti di Vocabria iniettabile possano passare nel latte materno. Tuttavia, è possibile che cabotegravir possa ancora passare nel latte materno per 12 mesi dopo l'ultima iniezione di Vocabria.

Se sta allattando con latte materno, o pensa di farlo:

- ➔ **parli con il medico immediatamente.**

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Vocabria può provocare capogiri ed avere altri effetti indesiderati che provocano un calo di attenzione.

- ➔ **Non guidi veicoli e non usi macchinari** se non è sicuro che il suo stato di vigilanza non sia compromesso.

3 Come vengono somministrate le iniezioni di Vocabria

Le verrà somministrato Vocabria **sotto forma di iniezione**, una volta al mese o una volta ogni 2 mesi, insieme ad un'altra iniezione di un medicinale chiamato rilpivirina. Il medico la consiglierà sullo schema di dosaggio.

Un infermiere o un medico le somministrerà Vocabria mediante un'iniezione nel muscolo del gluteo (*iniezione intramuscolare, IM*).

Quando inizia il trattamento per la prima volta con Vocabria lei e il suo medico potete decidere se iniziare il trattamento con le compresse di cabotegravir o iniziare direttamente il trattamento con un'iniezione di Vocabria:

- se decide di iniziare il trattamento con le compresse, il medico le indicherà:
 - di prendere una compressa di Vocabria da 30 mg e una compressa di rilpivirina da 25 mg, una volta al giorno, per circa **un mese**
 - dopo di che le verranno somministrate le iniezioni **una volta al mese oppure ogni due mesi.**

Questo primo mese di Vocabria e rilpivirina somministrati in compresse è chiamato **periodo di avvio orale alla terapia**. Ciò permette al medico di valutare se è opportuno procedere con le iniezioni.

Schema di iniezione per la somministrazione mensile

Tipo di medicinale	Quando	
	Prima iniezione	Seconda iniezione in poi, ogni mese
Vocabria	iniezione da 600 mg	iniezione da 400 mg ogni mese
Rilpivirina	iniezione da 900 mg	iniezione da 600 mg ogni mese

Schema di iniezione per la somministrazione ogni 2 mesi

Tipo di medicinale	Quando	
	Prima e seconda iniezione, a un mese di distanza	Terza iniezione in poi, ogni due mesi
Vocabria	iniezione da 600 mg	iniezione da 600 mg ogni 2 mesi
Rilpivirina	iniezione da 900 mg	iniezione da 900 mg ogni 2 mesi

Se salta un'iniezione di Vocabria

➔ **Contatti immediatamente il medico** per fissare un nuovo appuntamento

È importante che lei rispetti le visite regolari programmate per ricevere l'iniezione per controllare l'HIV e per evitare che la malattia peggiori. Parli con il medico se pensa di interrompere il trattamento.

Parli con il medico se pensa di non essere in grado di ricevere l'iniezione di Vocabria al tempo stabilito. Il medico può consigliarle di prendere le compresse di Vocabria fino a quando non sarà di nuovo in grado di ricevere l'iniezione di Vocabria.

Se le viene somministrata un'iniezione di Vocabria di troppo

Un medico o un infermiere le somministrerà questo medicinale, quindi è improbabile che gliene venga somministrato troppo. Se è preoccupato, parli con il medico o l'infermiere.

Non smetta di ricevere iniezioni di Vocabria senza il consiglio del medico.

Continui a ricevere iniezioni di Vocabria per tutto il tempo indicato dal medico. Non smetta a meno che il medico non glielo consigli. Se smette, il medico deve iniziare un altro trattamento contro l'HIV entro un mese dall'ultima iniezione di Vocabria se fa iniezioni mensili, ed entro due mesi dall'ultima iniezione di Vocabria se fa iniezioni ogni due mesi, questo per ridurre il rischio di sviluppare una resistenza virale.

Se ha ulteriori dubbi sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4 Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati molto comuni

Possono interessare **più di 1 persona su 10**:

- mal di testa

- reazioni nel sito di iniezione. Negli studi clinici, queste sono state generalmente di entità da lieve a moderata e sono diventate meno frequenti nel tempo. I sintomi possono includere:
 - molto comune: dolore e fastidio, una massa o un grumo indurito
 - comune: arrossamenti, prurito, gonfiore, calore, bruciore (che può includere scolorimento o un accumulo di sangue sotto la pelle)
 - non comune: insensibilità, sanguinamento lieve, un ascesso (accumulo di pus) o cellulite (calore, gonfiore o arrossamento)
- sensazione di calore (*piressia*)

Effetti indesiderati comuni

Possono interessare **fino a 1** persona **su 10**:

- depressione
- ansia
- sogni anormali
- difficoltà a dormire (*insonnia*)
- capogiri
- nausea
- vomito
- mal di stomaco (*dolore addominale*)
- flatulenza
- diarrea
- eruzione cutanea
- dolore muscolare (*mialgia*)
- mancanza di energia (*stanchezza*)
- debolezza (*astenia*)
- sensazione generale di malessere
- aumento di peso.

Effetti indesiderati non comuni

Possono interessare **fino a 1** persona **su 100**:

- tentato suicidio e pensieri suicidi (in particolare nei pazienti che hanno avuto in precedenza depressione o problemi di salute mentale)
- sensazione di stanchezza (*sonnolenza*)
- sensazione di stordimento, durante o dopo un'iniezione. Questo può portare a svenimento.
- danno del fegato (i segni possono includere ingiallimento della pelle e del bianco degli occhi, perdita di appetito, prurito, sensibilità allo stomaco, feci chiare o urine insolitamente scure)
- cambiamenti nelle analisi del sangue del fegato (aumento delle *transaminasi* o aumento della *bilirubina*).

Altri effetti indesiderati che possono risultare dalle analisi del sangue

- aumento delle lipasi (una sostanza prodotta dal pancreas)

Altri possibili effetti indesiderati

Le persone che ricevono la terapia di Vocabria e rilpivirina per l'HIV possono andare incontro ad altri effetti indesiderati.

Reazioni allergiche

Vocabria contiene cabotegravir, che è un inibitore dell'integrasi. Altri inibitori dell'integrasi possono causare una grave reazione allergica nota come reazione di ipersensibilità, sebbene questa non sia stata osservata con Vocabria.

Se manifesta i seguenti sintomi:

- eruzione cutanea
- temperatura elevata (*febbre*)
- mancanza di energia (*stanchezza*)

- gonfiore, talvolta del viso o della bocca (*angioedema*), che causa difficoltà di respirazione
- dolori ai muscoli o alle articolazioni.

→ **Si rivolga immediatamente al medico.** Il medico può decidere di effettuare esami per controllare il fegato, i reni o il sangue e può interrompere il trattamento con Vocabria.

Pancreatite

Se avverte un forte dolore all'addome (pancia), questo può essere causato da un'infezione del pancreas (pancreatite).

→ **Informi il medico**, soprattutto se il dolore si diffonde e peggiora.

Sintomi di infezione e infiammazione

Le persone con infezione da HIV avanzata (AIDS) hanno un sistema immunitario indebolito e una maggiore probabilità di sviluppare gravi infezioni (*infezioni opportunistiche*). Dopo l'inizio del trattamento, il sistema immunitario diventa più forte tanto che l'organismo inizia a combattere le infezioni.

Possono svilupparsi sintomi di infezione e di infiammazione causati da:

- vecchie infezioni "silenti" che riemergono di nuovo poiché il corpo le combatte
- il sistema immunitario che attacca i tessuti sani dell'organismo (*disturbi autoimmuni*).

I sintomi dei disturbi autoimmuni possono svilupparsi molti mesi dopo l'inizio dell'assunzione del medicinale per il trattamento dell'infezione da HIV.

I sintomi possono includere:

- **debolezza muscolare e/o dolore muscolare**
- **dolore o gonfiore delle articolazioni**
- **debolezza** che inizia dalle mani e dai piedi e si estende al tronco del corpo
- **palpitazioni o tremore**
- **iperattività** (agitazione e movimento eccessivi).

Se manifesta qualsiasi sintomo di infezione:

→ **informi immediatamente il medico.** Non assuma altri medicinali per l'infezione senza aver consultato il medico.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5 Come conservare Vocabria

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla scatola dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede nessuna temperatura specifica di conservazione.

Non congelare.

6 Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Vocabria

- Il principio attivo è cabotegravir.

Ogni flaconcino da 2 mL contiene 400 mg di cabotegravir.

Gli altri eccipienti sono:

Mannitolo (E421)

Polisorbato 20 (E432)

Macrogol (E1521)

Acqua per preparazioni iniettabili

Descrizione dell'aspetto di Vocabria e contenuto della confezione

Cabotegravir sospensione iniettabile a rilascio prolungato è fornita in un flaconcino di vetro marrone con un tappo di gomma. La confezione contiene anche 1 siringa, 1 adattatore per il flaconcino e 1 ago da iniezione.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

ViiV Healthcare BV

Van Asch van Wijkstraat 55H,

3811 LP Amersfoort

Paesi Bassi

Produttore

GlaxoSmithKline Manufacturing SpA

Strada Provinciale Asolana, 90

San Polo di Torrile

Parma, 43056

Italia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

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

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

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

Portugal

VIIHVIV HEALTHCARE, UNIPESSOAL, LDA
Tel: + 351 21 094 08 01
viiiv.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

United Kingdom (Northern Ireland)

ViiV Healthcare BV
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il:
Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell’Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>>

Le seguenti informazioni sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Vocabria 2 mL iniettabile Istruzioni per l'uso:

Informazioni generali

Una dose completa richiede due iniezioni: **VOCABRIA e rilpivirina**

2 mL di cabotegravir e 2 mL di rilpivirina.

Cabotegravir e rilpivirina sono sospensioni che non necessitano di ulteriore diluizione o ricostituzione. Le fasi di preparazione sono identiche per entrambi i medicinali.

Cabotegravir e rilpivirina sono solo per uso intramuscolare. Entrambe le iniezioni devono essere praticate in sede glutea. L'ordine di somministrazione non è importante.

Nota: si raccomanda la sede ventrogluteale.



Informazioni per la conservazione

• Questo medicinale non richiede nessuna particolare modalità di conservazione.

Non congelare.

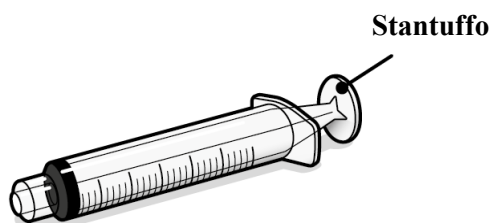
Flaconcino di cabotegravir



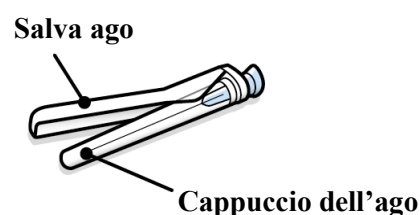
Adattatore per flaconcino



Siringa



Ago da iniezione



Contenuto della confezione

- 1 flaconcino di cabotegravir
- 1 adattatore per flaconcino
- 1 siringa
- 1 ago da iniezione (0,65 mm, 38 mm [calibro 23, 1,5 pollici])

Considerare la corporatura del paziente e, in base al proprio giudizio clinico, selezionare un ago da iniezione di lunghezza appropriata.

Avrà anche bisogno

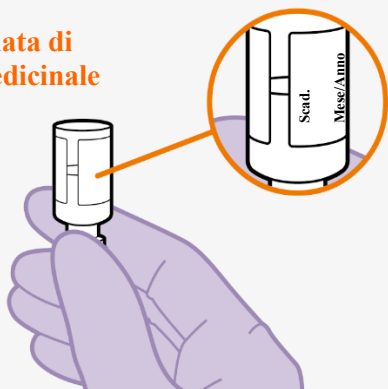
- Guanti non sterili
- 2 tamponi imbevuti di alcol
- 2 compresse di garza
- Un contenitore per oggetti appuntiti
- 1 confezione di rilpivirina 2 mL

Assicurarsi di avere a portata di mano la confezione di rilpivirina prima di iniziare.

Preparazione

1. Ispezionare il flaconcino

Controllare la data di scadenza e il medicinale



- Controllare che la data di scadenza non sia passata.
- Ispezionare il flaconcino immediatamente. Se si vedono corpi estranei, non usare il medicinale.

Nota: Il flaconcino di cabotegravir ha un vetro di color marrone.
Non usare se la data di scadenza è passata.

2. Aspettare 15 minuti



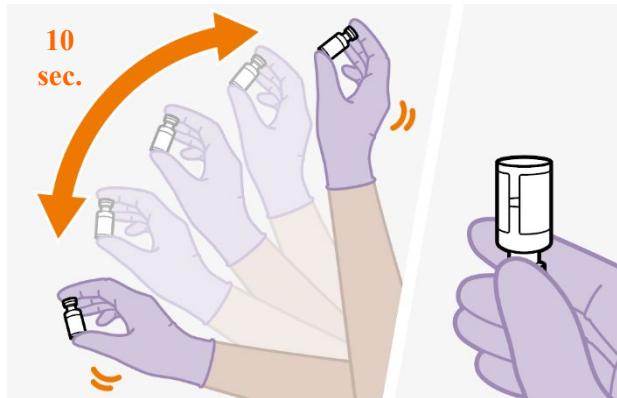
Aspettare
15 minutes



- Se la confezione è stata conservata in frigorifero, toglierla e aspettare almeno 15 minuti prima di procedere con l'iniezione per permettere al medicinale di raggiungere la temperatura ambiente.

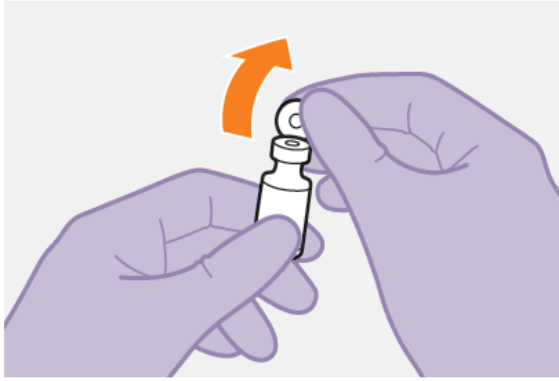
3. Agitare energicamente

10
sec.



- Tenere il flaconcino saldamente e agitare energicamente per 10 secondi interi come illustrato nella figura.
- Capovolgere il flaconcino e controllare la risospensione. Deve avere un aspetto uniforme. Se la sospensione non è uniforme, agitare di nuovo il flaconcino.
- È normale vedere piccole bolle di aria.

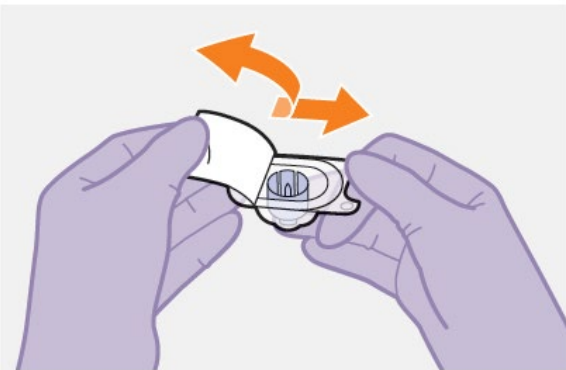
4. Rimuovere la capsula del flaconcino



- Rimuovere la capsula dal flaconcino.
- Passare sul tappo di gomma un tampone imbevuto di alcol.

Non permettere che nulla venga in contatto con il tappo di gomma dopo averlo pulito.

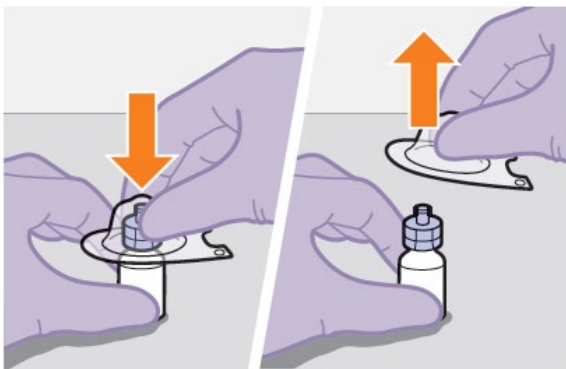
5. Aprire il contenitore dell'adattatore per flaconcino



- Staccare la carta di protezione dal contenitore dell'adattatore per flaconcino.

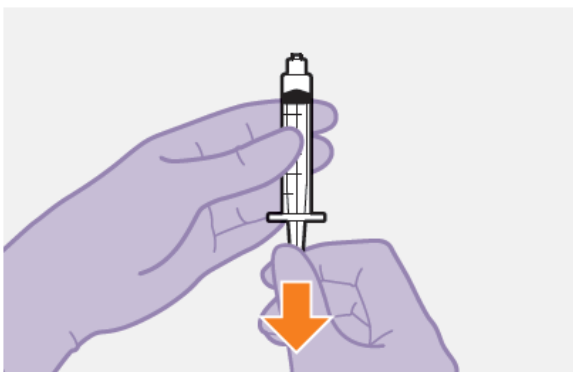
Nota: lasciare l'adattatore nel contenitore per la fase successiva.

6. Fissare l'adattatore al flaconcino



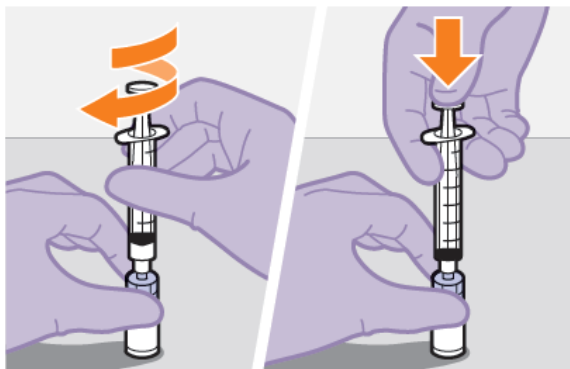
- Premere l'adattatore contro il flaconcino servendosi del contenitore, come illustrato nella figura. L'adattatore del flaconcino deve collegarsi con uno scatto.
- Quando si è pronti, sollevare il contenitore dell'adattatore per flaconcino come illustrato nella figura.

7. Preparare la siringa



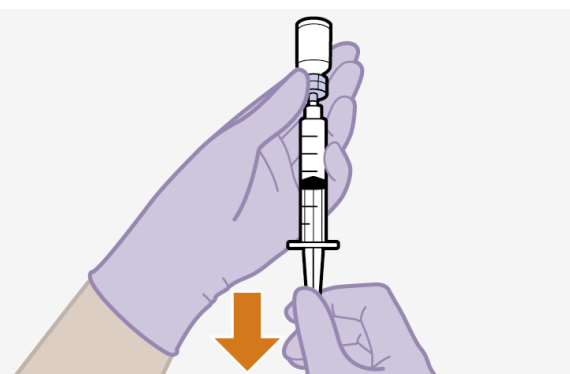
- Estrarre la siringa dalla sua confezione.
- Aspirare 1 mL di aria nella siringa. Questo faciliterà il prelievo del liquido nella fase successiva

8. Fissare la siringa



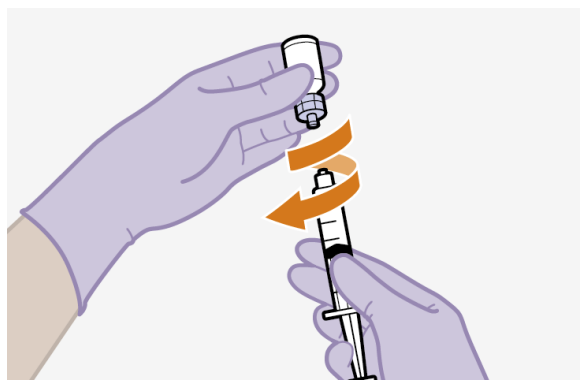
- Tenere saldamente l'adattatore e il flaconcino come illustrato nella figura.
- Avvitare saldamente la siringa sull'adattatore per flaconcino.
- Premere lo stantuffo fino in fondo per spingere l'aria nel flaconcino.

9. Aspirare lentamente la dose



- Capovolgere la siringa e il flaconcino e aspirare lentamente tutto il liquido possibile nella siringa. Potrebbe esserci più liquido nel flaconcino della dose necessaria.

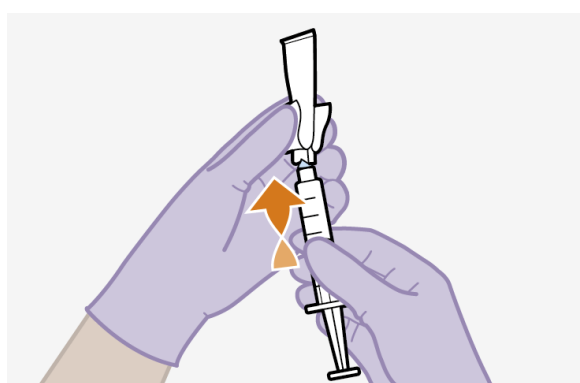
10. Svitare la siringa



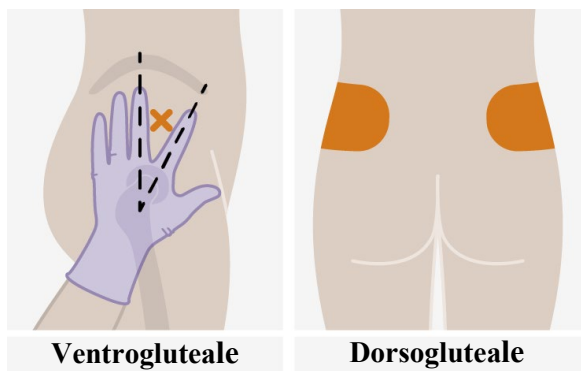
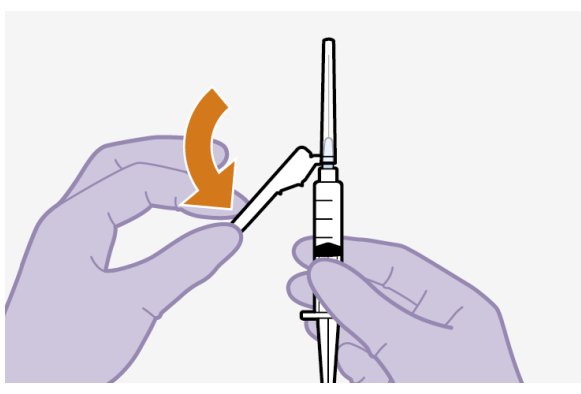
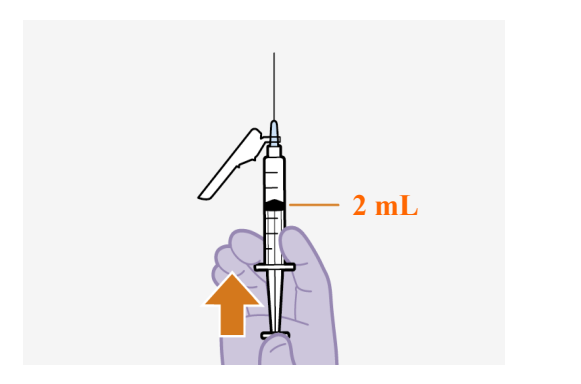

- Svitare la siringa dall'adattatore per flaconcino, tenendo l'adattatore come illustrato nella figura.

Nota: Tenere la siringa in posizione verticale per evitare fuoriuscite di liquido. Controllare che la sospensione di cabotegravir sia uniforme e di colore da bianco a rosa chiaro.

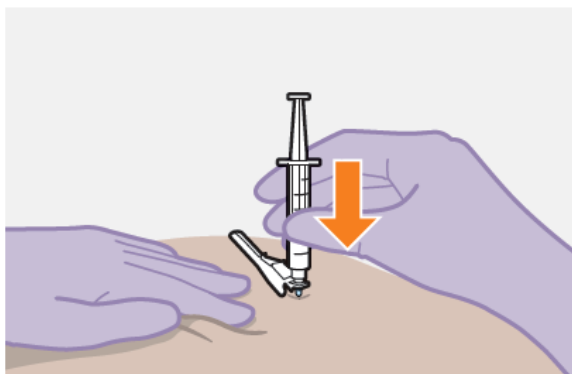
11. Attaccare l'ago



- Aprire la custodia dell'ago in modo da esporne solo la base.
- Tenendo la siringa in posizione verticale, inserirla saldamente nell'ago.
- Rimuovere la custodia dall'ago.

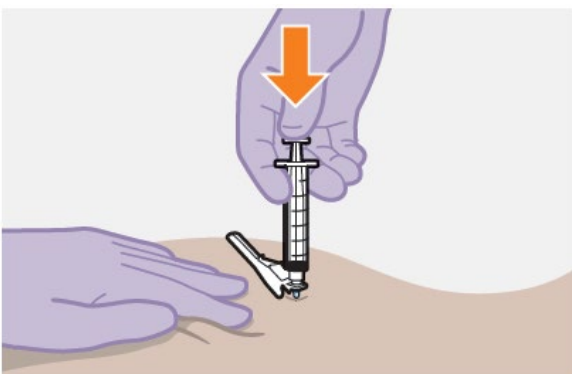
Iniezione	
12. Preparare la sede dell'iniezione	
 <p>Ventrogluteale Dorsogluteale</p>	<p>Le iniezioni devono essere somministrate in sede glutea. Scegliere tra le seguenti aree dove praticare l'iniezione:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ventrogluteale (raccomandata) • dorsogluteale (quadrante superiore esterno) <p>Nota: solo per uso intramuscolare in sede glutea. Non iniettare in vena.</p>
13. Togliere il cappuccio	
	<ul style="list-style-type: none"> • Pieghere il salva ago verso l'esterno allontanandolo dall'ago. • Togliere il cappuccio dell'ago da iniezione.
14. Rimuovere il liquido in eccesso	
	<ul style="list-style-type: none"> • Tenere la siringa con l'ago puntato verso l'alto. Premere lo stantuffo fino all'indicazione della dose di 2 mL per rimuovere il liquido in eccesso ed eventuali bolle d'aria. <p>Nota: Disinfettare il sito di iniezione con un tampone imbevuto di alcol. Lasciare asciugare la pelle all'aria prima di proseguire.</p>
15. Tendere la cute	
	<p>Utilizzare la tecnica di iniezione del tratto z per ridurre al minimo il rischio di fuoriuscita di medicinale dal sito di iniezione.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tendere con decisione la cute che copre il sito di iniezione, spostandola di circa un pollice (2,5 cm). • Mantenere la cute in questa posizione per praticare l'iniezione.

16. Inserire l'ago



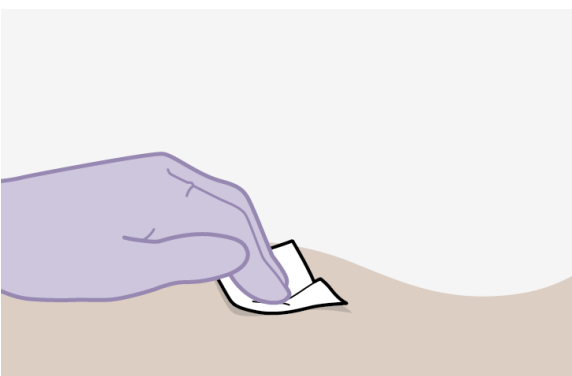
- Inserire l'ago per l'intera lunghezza o per una profondità sufficiente a raggiungere il muscolo.

17. Iniettare la dose



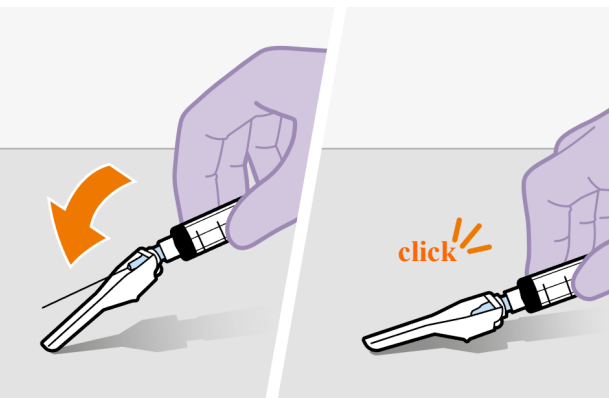
- Continuando a tenere la cute ben tesa premere lentamente lo stantuffo fino in fondo.
- Assicurarsi che la siringa sia vuota.
- Estrarre l'ago e rilasciare immediatamente la cute tesa.

18. Esaminare la sede di iniezione

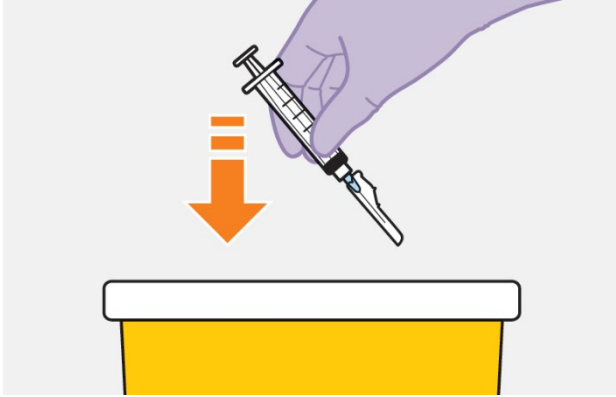



- Applicare la pressione sul sito di iniezione utilizzando una compressa di garza.
 - In caso di sanguinamento, si può applicare un cerotto.
- Non** massaggiare l'area.

19. Mettere in sicurezza l'ago



- Piegarlo sopra l'ago.
- Applicare una lieve pressione sul salva ago spingendolo contro una superficie rigida, in modo da bloccarlo in posizione.
- Il salva ago si blocca con un "click".

Dopo l'iniezione	
20. Smaltire in modo sicuro	
	<ul style="list-style-type: none"> • Smaltire aghi, siringhe, flaconcini e adattatori per flaconcini usati in conformità alle disposizioni locali in materia di salute e sicurezza.
Ripetere la procedura per il secondo medicinale	
	<p>Se non si sono ancora iniettati entrambi i medicinali, utilizzare le fasi per la preparazione e l'iniezione di rilpivirina presenti nelle sue specifiche Istruzioni per l'uso.</p>
Domande e risposte	
<p>1. Per quanto tempo il medicinale può rimanere nella siringa?</p> <p>Una volta che la sospensione è stata aspirata nella siringa, da un punto di vista microbiologico, l'iniezione deve essere praticata immediatamente.</p> <p>La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 2 ore a 25°C.</p> <p>2. Perché è necessario iniettare dell'aria nel flaconcino?</p> <p>L'introduzione di 1 mL di aria nel flaconcino facilita la successiva aspirazione della dose nella siringa. Senza l'aria, parte del liquido può involontariamente refluire nel flaconcino, lasciando nella siringa una quantità di liquido inferiore al necessario.</p> <p>3. Ha importanza l'ordine con cui si somministrano i medicinali?</p> <p>No, l'ordine non è importante.</p> <p>4. Se la confezione è stata conservata in frigorifero, è sicuro riscaldare il flaconcino più rapidamente per portarlo a temperatura ambiente?</p> <p>La cosa migliore da fare è lasciare che il flaconcino raggiunga la temperatura ambiente in modo naturale. Tuttavia, è possibile utilizzare il calore delle mani per accelerare il tempo di riscaldamento, assicurandosi tuttavia che la temperatura del flaconcino non superi i 30°C.</p> <p>Non utilizzare nessun altro metodo di riscaldamento.</p> <p>5. Perché l'approccio di somministrazione raccomandato è quello ventrogluteale?</p> <p>L'approccio ventrogluteale, nel muscolo gluteo medio, è raccomandato perché questa zona si trova lontano dai nervi e dai vasi sanguigni principali. L'approccio dorso-gluteale o nel muscolo gluteo massimo è accettabile, se preferito dall'operatore sanitario. L'iniezione non deve essere somministrata in nessuna altra sede.</p>	

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Vocabria 600 mg sospensione iniettabile a rilascio prolungato cabotegravir

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di iniziare ad usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Vocabria e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Vocabria
3. Come vengono somministrate le iniezioni di Vocabria
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Vocabria
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Vocabria e a cosa serve

Vocabria iniettabile contiene il principio attivo cabotegravir. Cabotegravir appartiene ad un gruppo di medicinali antiretrovirali chiamati *inibitori dell'integrasi (INI)*.

Vocabria iniettabile è usato per il trattamento dell'infezione da HIV (virus dell'immunodeficienza umana) negli adulti dai 18 anni di età in poi, che stanno ricevendo anche un altro medicinale antiretrovirale chiamato rilpivirina e per i quali l'infezione da HIV-1 è sotto controllo.

Le iniezioni di Vocabria non guariscono l'infezione da HIV, ma mantengono la quantità di virus nell'organismo a livelli bassi e ciò aiuta a mantenere il numero delle cellule CD4 nel sangue. Le cellule CD4 sono un tipo di globuli bianchi importanti che aiutano l'organismo a combattere l'infezione.

Vocabria iniettabile viene sempre somministrato assieme a un altro medicinale antiretrovirale chiamato *rilpivirina iniettabile*. Consultare il foglio illustrativo di rilpivirina per le informazioni su questo medicinale.

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Vocabria

Non le deve essere somministrata una iniezione di Vocabria:

- se è **allergico** (*ipersensibile*) a cabotegravir o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- se sta prendendo uno di questi medicinali poiché possono avere effetto sull'attività di Vocabria:
 - **carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoina, fenobarbital** (medicinali per trattare l'epilessia e prevenire le convulsioni)
 - **rifampicina o rifapentina** (medicinali per trattare alcune infezioni batteriche come la tubercolosi).

➔ **Si rivolga al medico** se pensa che queste condizioni la riguardino.

Avvertenze e precauzioni

Reazione allergica

Vocabria contiene cabotegravir, che è un inibitore dell'integrasi. Altri inibitori dell'integrasi possono causare una grave reazione allergica nota come *reazione di ipersensibilità*. È necessario che sia a conoscenza di questi segni e sintomi importanti, in modo tale da riconoscerli mentre sta assumendo Vocabria.

➔ **Leggere le informazioni contenute** in "Altri possibili effetti indesiderati" al paragrafo 4 di questo foglio.

Problemi al fegato inclusa epatite B e/o C

Si rivolga al medico se ha o ha avuto problemi al fegato, inclusa l'epatite B e/o C. Il medico può valutare la gravità della malattia del fegato prima di decidere se può prendere Vocabria.

Faccia attenzione ai sintomi importanti

Alcune persone che assumono medicinali per l'infezione da HIV sviluppano altre condizioni che possono essere gravi. È necessario che sia a conoscenza di questi segni e sintomi importanti, in modo tale da riconoscerli mentre sta assumendo Vocabria. Questi includono:

- sintomi di infezioni
- sintomi di danno del fegato.

➔ **Legga le informazioni** al paragrafo 4 di questo foglio ("Possibili effetti indesiderati").

In caso di sintomi di infezione o di danni al fegato:

➔ **contatti immediatamente il medico.** Non prenda altri medicinali per l'infezione senza il consiglio del medico.

Le visite regolari sono importanti

È importante che lei **vada alle visite pianificate** per ricevere l'iniezione di Vocabria, per controllare l'infezione da HIV e per impedire che la malattia peggiori. Parli con il medico se sta pensando di interrompere il trattamento. Se è in ritardo nel ricevere l'iniezione di Vocabria, o se smette di ricevere Vocabria, avrà bisogno di assumere altri medicinali per trattare l'infezione da HIV e per ridurre il rischio di sviluppare resistenza virale.

Vocabria iniettabile è un medicinale a lunga durata d'azione. Se interrompe il trattamento, bassi livelli di cabotegravir (il principio attivo di Vocabria) possono rimanere nel suo organismo fino a 12 mesi o più dopo l'ultima iniezione. Questi bassi livelli di cabotegravir non la proteggeranno dal virus e il virus può diventare resistente. Deve iniziare un trattamento diverso contro l'HIV entro un mese dall'ultima iniezione di Vocabria se fa iniezioni mensili, ed entro due mesi dall'ultima iniezione di Vocabria in caso di iniezioni ogni due mesi.

Protezione delle altre persone

L'infezione da HIV si trasmette attraverso rapporti sessuali con persone che hanno l'infezione o attraverso il contatto con sangue infetto (ad esempio, attraverso lo scambio di aghi da iniezione). Lei può ancora trasmettere l'HIV mentre viene trattato con questo medicinale, sebbene il rischio sia ridotto dall'effetto della terapia antiretrovirale. Discuta con il medico delle precauzioni necessarie da prendere per evitare di trasmettere l'infezione ad altre persone.

Bambini e adolescenti

Questo medicinale non è indicato per l'uso nei bambini o negli adolescenti di età inferiore a 18 anni, dal momento che non è stato studiato in tali pazienti.

Altri medicinali e Vocabria iniettabile

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale inclusi anche quelli senza obbligo di prescrizione.

Vocabria non deve essere somministrato con alcuni medicinali (vedere "Non le deve essere somministrata una iniezione di Vocabria" all'inizio del paragrafo 2).

Alcuni medicinali possono influenzare l'attività di Vocabria o rendere più probabile che lei vada incontro ad **effetti indesiderati**. Vocabria può anche avere effetto sull'attività di altri medicinali.

Informi il medico se sta prendendo:

- **rifabutina** (per trattare alcune infezioni come la tubercolosi)
- ➔ **Informi il medico o il farmacista** se sta assumendo questo medicinale. Il medico può decidere che è necessario sottoporla a ulteriori controlli.

Gravidanza e allattamento

Se è in gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno:

- ➔ **parli con il medico** prima di ricevere un'iniezione di Vocabria.

Gravidanza

- **Vocabria non è raccomandato durante la gravidanza.** Se necessario, il medico prenderà in considerazione il beneficio per lei e il rischio per il suo bambino legati alle iniezioni di Vocabria durante la gravidanza. Se sta pianificando una gravidanza, **parli con il medico in anticipo.**
- Se rimane incinta, non interrompa le visite programmate per ricevere l'iniezione di Vocabria senza consultare il medico.

Allattamento

Le donne che sono positive al test dell'HIV non devono allattare al seno perché l'infezione da HIV può essere trasmessa al bambino attraverso il latte materno.

Non è noto se i componenti di Vocabria iniettabile possano passare nel latte materno. Tuttavia, è possibile che cabotegravir possa ancora passare nel latte materno per 12 mesi dopo l'ultima iniezione di Vocabria.

Se sta allattando con latte materno, o pensa di farlo:

- ➔ **parli con il medico immediatamente.**

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Vocabria può provocare capogiri ed avere altri effetti indesiderati che provocano un calo di attenzione.

- ➔ **Non guidi veicoli e non usi macchinari** se non è sicuro che il suo stato di vigilanza non sia compromesso.

3. Come vengono somministrate le iniezioni di Vocabria

Le verrà somministrato Vocabria **sotto forma di iniezione**, una volta al mese o una volta ogni 2 mesi, insieme ad un'altra iniezione di un medicinale chiamato rilpivirina. Il medico la consiglierà sullo schema di dosaggio.

Un infermiere o un medico le somministrerà Vocabria mediante un'iniezione nel muscolo del gluteo (*iniezione intramuscolare, IM*).

Quando inizia il trattamento per la prima volta con Vocabria lei e il suo medico potete decidere se iniziare il trattamento con le compresse di Vocabria o iniziare direttamente il trattamento con un'iniezione di Vocabria:

- se decide di iniziare il trattamento con le compresse, il medico le indicherà:
 - di prendere una compressa di Vocabria da 30 mg e una compressa di rilpivirina da 25 mg, una volta al giorno, per circa **un mese**
 - dopo di che le verranno somministrate le iniezioni **una volta al mese oppure ogni due mesi.**

Questo primo mese di Vocabria e rilpivirina somministrati in compresse è chiamato **periodo di avvio orale alla terapia**. Ciò permette al medico di valutare se è opportuno procedere con le iniezioni.

Schema di iniezione per la somministrazione mensile

Tipo di medicinale	Quando	
	Prima iniezione	Seconda iniezione in poi, ogni mese
Vocabria	iniezione da 600 mg	iniezione da 400 mg ogni mese
Rilpivirina	iniezione da 900 mg	iniezione da 600 mg ogni mese

Schema di iniezione per la somministrazione ogni 2 mesi

Tipo di medicinale	Quando	
	Prima e seconda iniezione ad un mese di distanza	Terza iniezioni in poi, ogni due mesi
Vocabria	iniezione da 600 mg	iniezione da 600 mg ogni 2 mesi
Rilpivirina	iniezione da 900 mg	iniezione da 900 mg ogni 2 mesi

Se salta un'iniezione di Vocabria

➔ **Contatti immediatamente il medico** per fissare un nuovo appuntamento

È importante che lei rispetti le visite regolari programmate per ricevere l'iniezione per controllare l'HIV e per evitare che la malattia peggiori. Parli con il medico se pensa di interrompere il trattamento.

Parli con il medico se pensa di non essere in grado di ricevere l'iniezione di Vocabria al tempo stabilito. Il medico può consigliarle di prendere le compresse di Vocabria fino a quando non sarà di nuovo in grado di ricevere l'iniezione di Vocabria.

Se le viene somministrata un'iniezione di Vocabria di troppo

Un medico o un infermiere le somministrerà questo medicinale, quindi è improbabile che gliene venga somministrato troppo. Se è preoccupato, parli con il medico o l'infermiere.

Non smetta di ricevere iniezioni di Vocabria senza il consiglio del medico.

Continui a ricevere iniezioni di Vocabria per tutto il tempo indicato dal medico. Non smetta a meno che il medico non glielo consigli. Se smette, il medico deve iniziare un altro trattamento contro l'HIV entro un mese dall'ultima iniezione di Vocabria se fa iniezioni mensili, ed entro due mesi dall'ultima iniezione di Vocabria se fa iniezioni ogni due mesi, questo per ridurre il rischio di sviluppare una resistenza virale.

Se ha ulteriori dubbi sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati molto comuni

Possono interessare **più di 1** persona su **10**:

- mal di testa

- reazioni nel sito di iniezione. Negli studi clinici, queste sono state generalmente di entità da lieve a moderata e sono diventate meno frequenti nel tempo. I sintomi possono includere:
 - molto comune: dolore e fastidio, una massa o un grumo indurito
 - comune: arrossamenti, prurito, gonfiore, calore, bruciore (che può includere scolorimento o un accumulo di sangue sotto la pelle)
 - non comune: insensibilità, sanguinamento lieve, un ascesso (accumulo di pus) o cellulite (calore, gonfiore o arrossamento)
- sensazione di calore (*piressia*)

Effetti indesiderati comuni

Possono interessare **fino a 1** persona su **10**:

- depressione
- ansia
- sogni anormali
- difficoltà a dormire (*insonnia*)
- capogiri
- nausea
- vomito
- mal di stomaco (*dolore addominale*)
- flatulenza
- diarrea
- eruzione cutanea
- dolore muscolare (*mialgia*)
- mancanza di energia (*stanchezza*)
- debolezza (*astenia*)
- sensazione generale di malessere
- aumento di peso.

Effetti indesiderati non comuni

Possono interessare **fino a 1** persona su **100**:

- tentato suicidio e pensieri suicidi (in particolare nei pazienti che hanno avuto in precedenza depressione o problemi di salute mentale)
- sensazione di stanchezza (*sonnolenza*)
- sensazione di stordimento, durante o dopo un'iniezione. Questo può portare a svenimento.
- danno del fegato (i segni possono includere ingiallimento della pelle e del bianco degli occhi, perdita di appetito, prurito, sensibilità allo stomaco, feci chiare o urine insolitamente scure)
- cambiamenti nelle analisi del sangue del fegato (aumento delle *transaminasi* o aumento della *bilirubina*).

Altri effetti indesiderati che possono risultare dalle analisi del sangue

- aumento delle lipasi (una sostanza prodotta dal pancreas)

Altri possibili effetti indesiderati

Le persone che ricevono la terapia di Vocabria e rilpivirina per l'HIV possono andare incontro ad altri effetti indesiderati.

Reazioni allergiche

Vocabria contiene cabotegravir, che è un inibitore dell'integrasi. Altri inibitori dell'integrasi possono causare una grave reazione allergica nota come reazione di ipersensibilità, sebbene questa non sia stata osservata con Vocabria.

Se manifesta i seguenti sintomi:

- eruzione cutanea
- temperatura elevata (*febbre*)
- mancanza di energia (*stanchezza*)

- gonfiore, talvolta del viso o della bocca (*angioedema*), che causa difficoltà di respirazione
- dolori ai muscoli o alle articolazioni.

→ **Si rivolga immediatamente al medico.** Il medico può decidere di effettuare esami per controllare il fegato, i reni o il sangue e può interrompere il trattamento con Vocabria.

Pancreatite

Se avverte un forte dolore all'addome (pancia), questo può essere causato da un'infezione del pancreas (pancreatite).

→ **Informi il medico**, soprattutto se il dolore si diffonde e peggiora.

Sintomi di infezione e infiammazione

Le persone con infezione da HIV avanzata (AIDS), hanno un sistema immunitario indebolito e una maggiore probabilità di sviluppare gravi infezioni (*infezioni opportunistiche*). Dopo l'inizio del trattamento, il sistema immunitario diventa più forte tanto che l'organismo inizia a combattere le infezioni.

Possono svilupparsi sintomi di infezione e di infiammazione causati da:

- vecchie infezioni “silenti” che riemergono di nuovo poiché il corpo le combatte
- il sistema immunitario che attacca i tessuti sani dell'organismo (*disturbi autoimmuni*).

I sintomi dei disturbi autoimmuni possono svilupparsi molti mesi dopo l'inizio dell'assunzione del medicinale per il trattamento dell'infezione da HIV.

I sintomi possono includere:

- **debolezza muscolare e/o dolore muscolare**
- **dolore o gonfiore delle articolazioni**
- **debolezza** che inizia dalle mani e dai piedi e si estende al tronco del corpo
- **palpitazioni o tremore**
- **iperattività** (agitazione e movimento eccessivi)

Se manifesta qualsiasi sintomo di infezione:

→ **informi immediatamente il medico.** Non assuma altri medicinali per l'infezione senza aver consultato il medico.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Vocabria

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla scatola dopo “Scad.”. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede nessuna temperatura specifica di conservazione.

Non congelare.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Vocabria

- Il principio attivo è cabotegravir.

Ogni flaconcino da 3 mL contiene 600 mg di cabotegravir.

Gli altri eccipienti sono:

Mannitolo (E421)

Polisorbato 20 (E432)

Macrogol (E1521)

Acqua per preparazioni iniettabili

Descrizione dell'aspetto di Vocabria e contenuto della confezione

Cabotegravir sospensione iniettabile a rilascio prolungato è fornita in un flaconcino di vetro marrone con un tappo di gomma. La confezione contiene anche 1 siringa, 1 adattatore per il flaconcino e 1 ago da iniezione.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

ViiV Healthcare BV

Van Asch van Wijckstraat 55H,

3811 LP Amersfoort

Paesi Bassi

Produttore

GlaxoSmithKline Manufacturing SpA

Strada Provinciale Asolana, 90

San Polo di Torrile

Parma, 43056

Italia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

España

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

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

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

Portugal

VIIHVIV HEALTHCARE, UNIPessoal, LDA
Tel: + 351 21 094 08 01
viiiv.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

United Kingdom (Northern Ireland)

ViiV Healthcare BV
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il:

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>>

Le seguenti informazioni sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Vocabria 3 mL iniettabile Istruzioni per l'uso:

Informazioni generali

Una dose completa richiede due iniezioni: **VOCABRIA e rilpivirina**

3 mL di cabotegravir e 3 mL di rilpivirina.

Cabotegravir e rilpivirina sono sospensioni che non necessitano di ulteriore diluizione o ricostituzione. Le fasi di preparazione sono identiche per entrambi i medicinali.

Cabotegravir e rilpivirina sono solo per uso intramuscolare. Entrambe le iniezioni devono essere praticate in sede glutea. L'ordine di somministrazione non è importante.

Nota: si raccomanda la sede ventrogluteale.

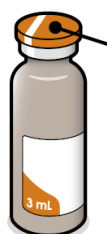


Informazioni per la conservazione

• Questo medicinale non richiede nessuna particolare modalità di conservazione.

Non congelare.

Flaconcino di cabotegravir

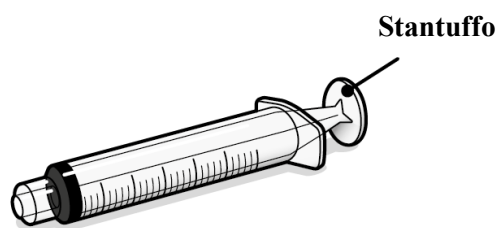


Capsula del flaconcino
(Tappo di gomma sotto sotto la capsula)

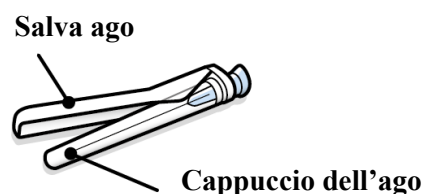
Adattatore per flaconcino



Siringa



Ago da iniezione



Contenuto della confezione

- 1 flaconcino di cabotegravir
- 1 adattatore per flaconcino
- 1 siringa
- 1 ago da iniezione (0,65 mm, 38 mm [calibro 23, 1,5 pollici])

Considerare la corporatura del paziente e in base al proprio giudizio clinico, selezionare un ago da iniezione di lunghezza appropriata.

Avrà anche bisogno

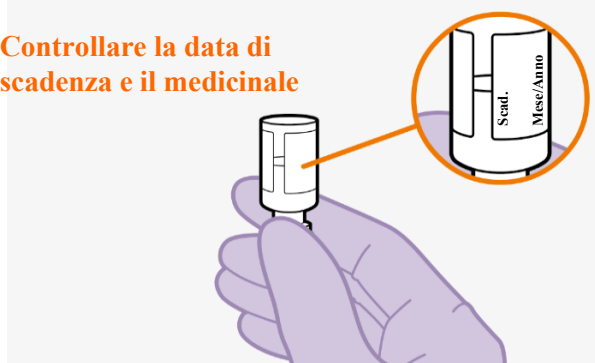
- Guanti non sterili
- 2 tamponi imbevuti di alcol
- 2 compresse di garza
- Un contenitore per oggetti appuntiti
- 1 confezione di rilpivirina 3 mL

Assicurarsi di avere a portata di mano la confezione di rilpivirina prima di iniziare.

Preparazione

1. Ispezionare il flaconcino

Controllare la data di scadenza e il medicinale



- Controllare che la data di scadenza non sia passata.
- Ispezionare il flaconcino immediatamente. Se si vedono corpi estranei, non usare il medicinale.

Nota: Il flaconcino di cabotegravir ha un vetro di color marrone
Non usare se la data di scadenza è passata.

2. Aspettare 15 minuti



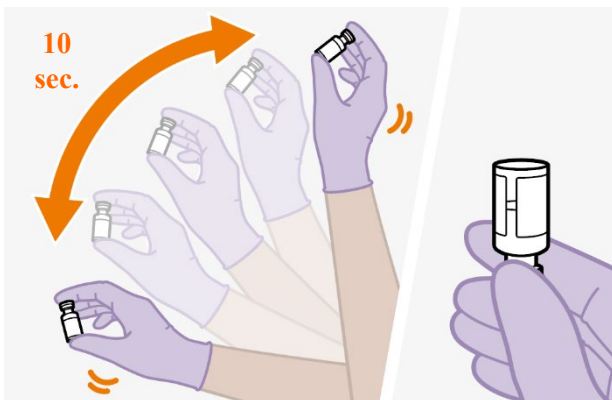
Aspettare
15 minuti



- Se la confezione è stata conservata in frigorifero, toglierla e aspettare almeno 15 minuti prima di procedere con l'iniezione per permettere al medicinale di raggiungere la temperatura ambiente.

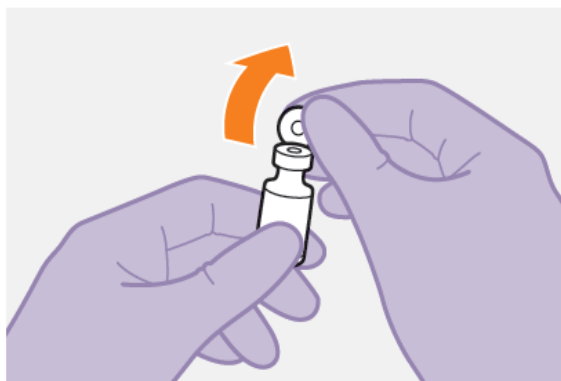
3. Agitare energicamente

10
sec.



- Tenere il flaconcino saldamente e agitare energicamente per 10 secondi interi come illustrato nella figura.
- Capovolgere il flaconcino e controllare la risospensione. Deve avere un aspetto uniforme. Se la sospensione non è uniforme, agitare di nuovo il flaconcino.
- È normale vedere piccole bolle di aria.

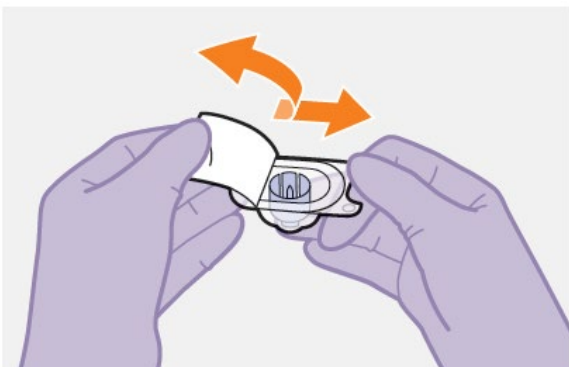
4. Rimuovere la capsula del flaconcino



- Rimuovere la capsula dal flaconcino.
- Passare sul tappo di gomma un tampone imbevuto di alcol.

Non permettere che nulla venga in contatto con il tappo di gomma dopo averlo pulito.

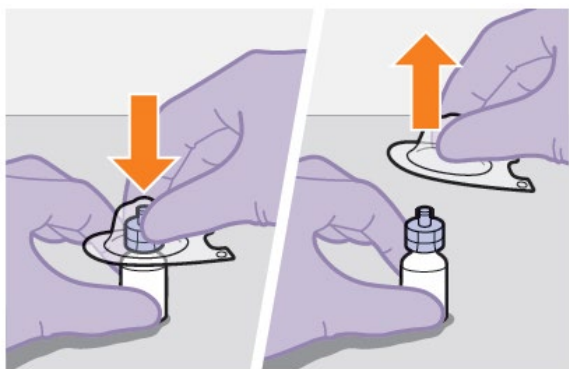
5. Aprire il contenitore dell'adattatore per flaconcino



- Staccare la carta di protezione dal contenitore dell'adattatore per flaconcino.

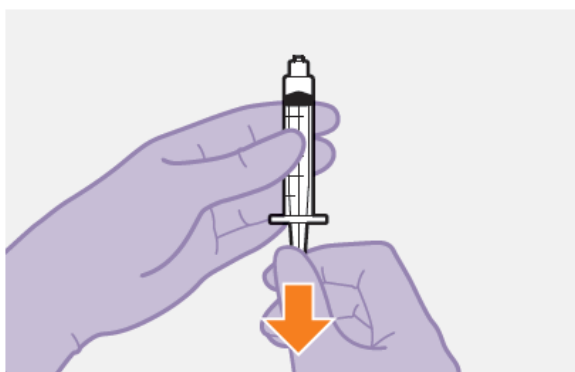
Nota: lasciare l'adattatore nel contenitore per la fase successiva.

6. Fissare l'adattatore al flaconcino



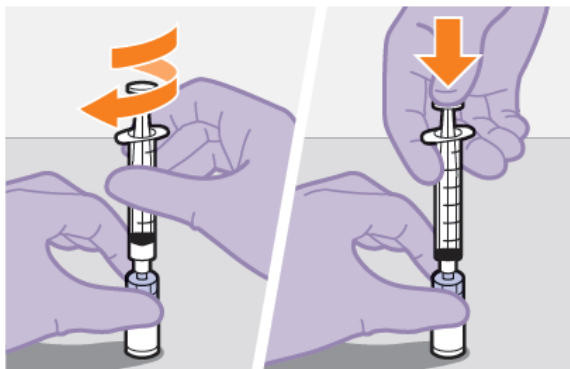
- Premere l'adattatore contro il flaconcino servendosi del contenitore come illustrato nella figura. L'adattatore del flaconcino deve collegarsi con uno scatto.
- Quando si è pronti, sollevare il contenitore dell'adattatore per flaconcino come illustrato nella figura.

7. Preparare la siringa



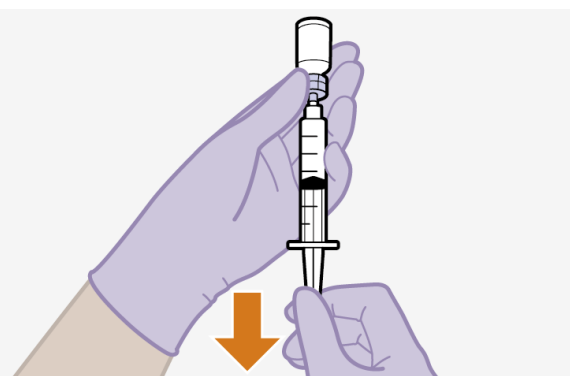
- Estrarre la siringa dalla sua confezione.
- Aspirare 1 mL di aria nella siringa. Questo faciliterà il prelievo del liquido nella fase successiva.

8. Fissare la siringa



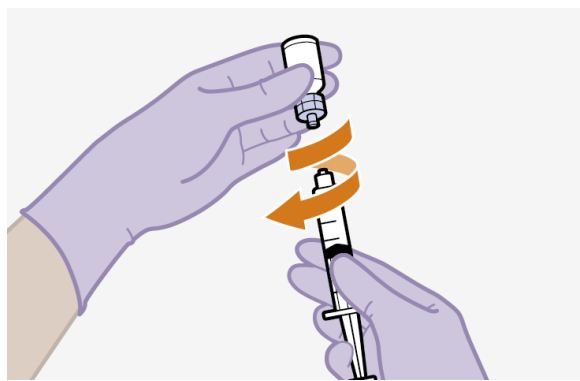
- Tenere saldamente l'adattatore e il flaconcino come illustrato nella figura.
- Avvitare saldamente la siringa sull'adattatore per flaconcino.
- Premere lo stantuffo fino in fondo per spingere l'aria nel flaconcino.

9. Aspirare lentamente la dose



- Capovolgere la siringa e il flaconcino e aspirare lentamente tutto il liquido possibile nella siringa. Potrebbe esserci più liquido nel flaconcino della dose necessaria.

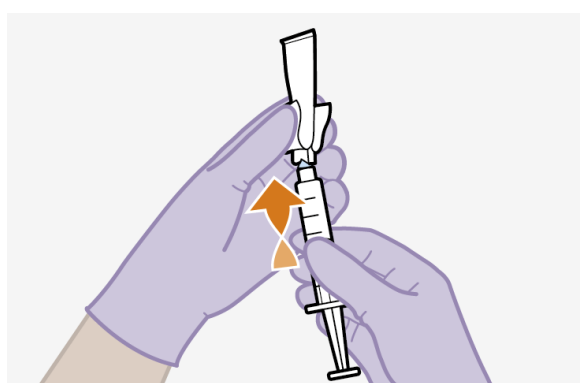
10. Svitare la siringa



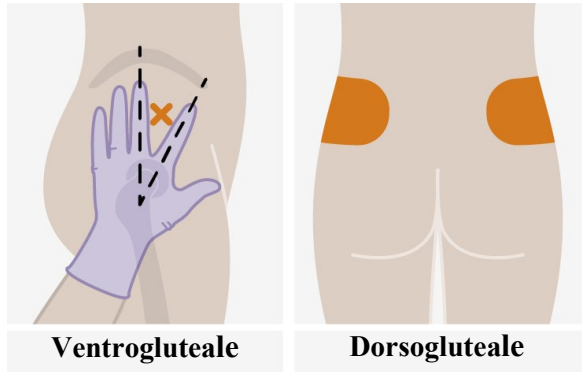
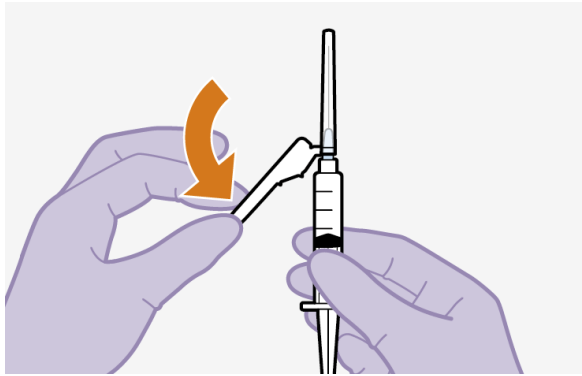
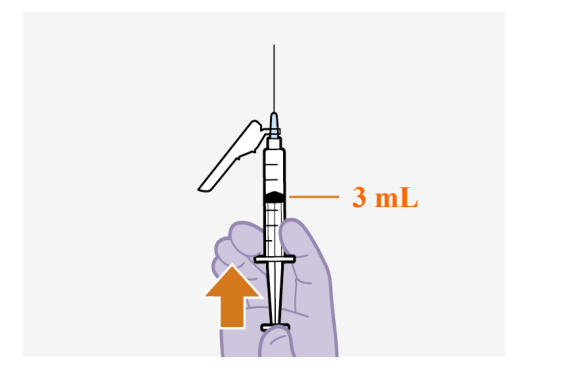
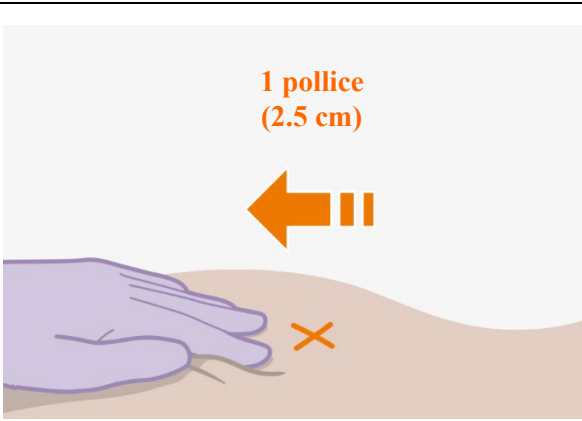
- Svitare la siringa dall'adattatore per flaconcino, tenendo l'adattatore come illustrato nella figura.

Nota: Tenere la siringa in posizione verticale per evitare fuoriuscite di liquido. Controllare che la sospensione di cabotegravir sia uniforme e di colore da bianco a rosa chiaro.

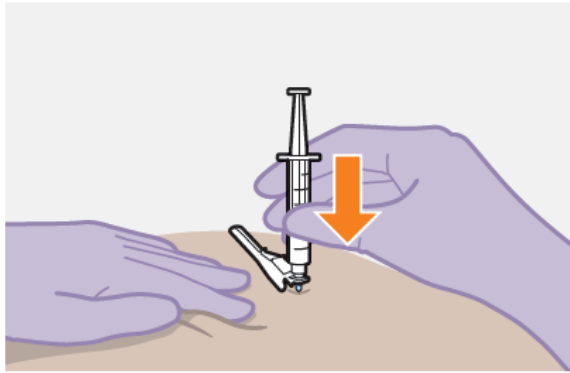
11. Attaccare l'ago



- Aprire la custodia dell'ago in modo da esporne solo la base.
- Tenendo la siringa in posizione verticale, inserirla saldamente nell'ago.
- Rimuovere la custodia dall'ago.

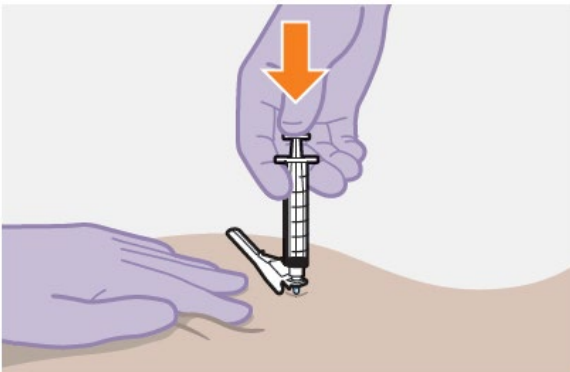
Iniezione	
12. Preparare la sede dell'iniezione	
 <p>Ventrogluteale Dorsogluteale</p>	<p>Le iniezioni devono essere somministrate in sede glutea. Scegliere tra le seguenti aree dove praticare l'iniezione:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ventrogluteale (raccomandata) • dorsogluteale (quadrante superiore esterno) <p>Nota: solo per uso intramuscolare in sede glutea. Non iniettare in vena.</p>
13. Togliere il cappuccio	
	<ul style="list-style-type: none"> • Pieghere il salva ago verso l'esterno allontanandolo dall'ago. • Togliere il cappuccio dell'ago da iniezione.
14. Rimuovere il liquido in eccesso	
	<ul style="list-style-type: none"> • Tenere la siringa con l'ago puntato verso l'alto. Premere lo stantuffo fino all'indicazione della dose di 3 mL per rimuovere il liquido in eccesso ed eventuali bolle d'aria. <p>Nota: Disinfettare il sito di iniezione con un tampone imbevuto di alcol. Lasciare asciugare la pelle all'aria prima di proseguire.</p>
15. Tendere la cute	
	<p>Utilizzare la tecnica di iniezione del tratto z per ridurre al minimo il rischio di fuoriuscita di medicinale dal sito di iniezione.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tendere con decisione la cute che copre il sito di iniezione, spostandola di circa un pollice (2,5 cm). • Mantenere la cute in questa posizione per praticare l'iniezione.

16. Inserire l'ago



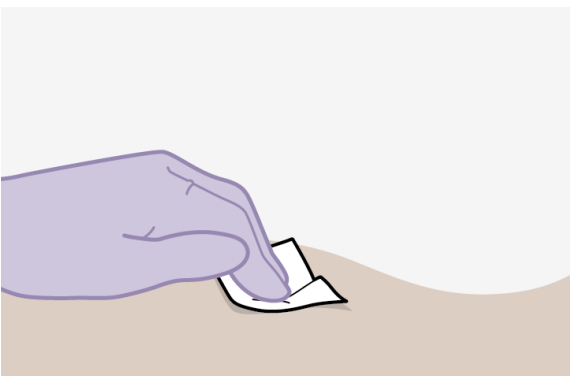
- Inserire l'ago per l'intera lunghezza o per una profondità sufficiente a raggiungere il muscolo.

17. Iniettare la dose



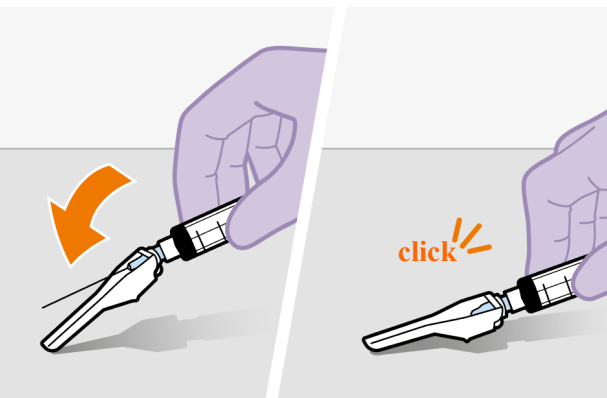
- Continuando a tenerla ben tesa premere lentamente lo stantuffo fino in fondo.
- Assicurarsi che la siringa sia vuota.
- Estrarre l'ago e rilasciare immediatamente la cute tesa.

18. Esaminare la sede di iniezione

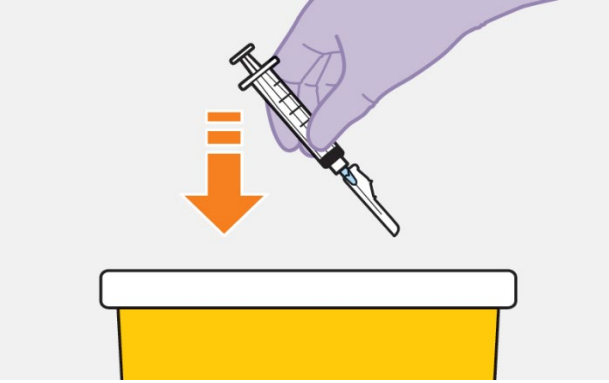



- Applicare la pressione sul sito di iniezione utilizzando una compressa di garza.
 - In caso di sanguinamento, si può applicare un cerotto.
- Non** massaggiare l'area.

19. Mettere in sicurezza l'ago



- Piegarlo sopra l'ago.
- Applicare una lieve pressione sul salva ago spingendolo contro una superficie rigida, in modo da bloccarlo in posizione.
- Il salva ago si blocca con un "click".

Dopo l'iniezione	
20. Smaltire in modo sicuro	
	<ul style="list-style-type: none"> • Smaltire aghi, siringhe, flaconcini e adattatori per flaconcini usati in conformità alle disposizioni locali in materia di salute e sicurezza.
Ripetere la procedura per il secondo medicinale	
	<p>Se non si sono ancora iniettati entrambi i medicinali, utilizzare le fasi per la preparazione e l'iniezione di rilpivirina presenti nelle sue specifiche Istruzioni per l'uso</p>
Domande e risposte	
<p>1. Per quanto tempo il medicinale può rimanere nella siringa?</p> <p>Una volta che la sospensione è stata aspirata nella siringa, da un punto di vista microbiologico, l'iniezione deve essere praticata immediatamente.</p> <p>La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 2 ore a 25°C.</p>	
<p>2. Perché è necessario iniettare dell'aria nel flaconcino?</p> <p>L'introduzione di 1 mL di aria nel flaconcino facilita la successiva aspirazione della dose nella siringa. Senza l'aria, parte del liquido può involontariamente refluire nel flaconcino, lasciando nella siringa una quantità di liquido inferiore al necessario.</p>	
<p>3. Ha importanza l'ordine con cui si somministrano i medicinali?</p> <p>No, l'ordine non è importante.</p>	
<p>4. Se la confezione è stata conservata in frigorifero, è sicuro riscaldare il flaconcino più rapidamente per portarlo a temperatura ambiente?</p> <p>La cosa migliore da fare è lasciare che il flaconcino raggiunga la temperatura ambiente in modo naturale. Tuttavia, è possibile utilizzare il calore delle mani per accelerare il tempo di riscaldamento, assicurandosi tuttavia che la temperatura del flaconcino non superi i 30°C.</p> <p>Non utilizzare altri metodi di riscaldamento.</p>	
<p>5. Perché l'approccio di somministrazione raccomandato è quello ventrogluteale?</p> <p>L'approccio ventrogluteale, nel muscolo gluteo medio, è raccomandato perché questa zona si trova lontano dai nervi e dai vasi sanguigni principali. L'approccio dorso-gluteale o nel muscolo gluteo massimo è accettabile, se preferito dall'operatore sanitario. L'iniezione non deve essere somministrata in nessuna altra sede.</p>	

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Vocabria 30 mg compresse rivestite con film cabotegravir

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di iniziare ad usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Vocabria e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Vocabria
3. Come prendere Vocabria
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Vocabria
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Vocabria e a cosa serve

Vocabria compresse contiene il principio attivo cabotegravir. Cabotegravir appartiene ad un gruppo di medicinali antiretrovirali chiamati *inibitori dell'integrasi (INI)*.

Vocabria compresse è usato per trattare l'infezione da HIV (virus dell'immunodeficienza umana) negli adulti dai 18 anni di età in poi, che stanno prendendo anche un altro medicinale antiretrovirale chiamato rilpivirina e per i quali l'infezione da HIV-1 è sotto controllo.

Vocabria compresse non guarisce l'infezione da HIV, ma mantiene la quantità di virus nell'organismo a livelli bassi e ciò aiuta a mantenere il numero delle cellule CD4 nel sangue. Le cellule CD4 sono un tipo di globuli bianchi importanti che aiutano l'organismo a combattere l'infezione.

Il medico le consiglierà di prendere le compresse di Vocabria prima che le venga somministrato Vocabria iniettabile per la prima volta.

Se è in trattamento con Vocabria iniettabile, ma non è in grado di ricevere l'iniezione, il medico può anche consigliarle di prendere le compresse di Vocabria, fino a quando non potrà ricevere di nuovo l'iniezione.

Vocabria compresse viene sempre prescritto insieme a un altro medicinale antiretrovirale chiamato *rilpivirina compresse* per trattare l'infezione da HIV. Vocabria e rilpivirina compresse sostituiranno i medicinali antiretrovirali che attualmente assume. Consultare il foglio illustrativo di rilpivirina per le informazioni su questo medicinale.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Vocabria

Non prenda Vocabria compresse:

- se è **allergico** (*ipersensibile*) a cabotegravir o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
 - se sta prendendo uno di questi medicinali poiché possono avere effetto sull'attività di Vocabria:
 - **carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoina, fenobarbital** (medicinali per trattare l'epilessia e prevenire le convulsioni)
 - **rifampicina o rifapentina** (medicinali per trattare alcune infezioni batteriche come la tubercolosi).
- ➔ **Si rivolga al medico** se pensa queste condizioni la riguardano.

Avvertenze e precauzioni

Reazione allergica

Vocabria contiene cabotegravir, che è un inibitore dell'integrasi. Altri inibitori dell'integrasi possono causare una grave reazione allergica nota come *reazione di ipersensibilità*. È necessario che sia a conoscenza di questi segni e sintomi importanti, in modo tale da riconoscerli mentre sta assumendo Vocabria.

➔ **Leggere le informazioni contenute** in “Altri possibili effetti indesiderati” al paragrafo 4 di questo foglio.

Problemi al fegato inclusa epatite B e/o C

Si rivolga al medico se ha o ha avuto problemi al fegato, inclusa l'epatite B e/o C. Il medico può valutare la gravità della malattia del fegato prima di decidere se può prendere Vocabria.

Faccia attenzione ai sintomi importanti

Alcune persone che assumono medicinali per l'infezione da HIV sviluppano altre condizioni che possono essere gravi. È necessario che sia a conoscenza di questi segni e sintomi importanti, in modo tale da riconoscerli mentre sta assumendo Vocabria. Questi includono:

- sintomi di infezioni
- sintomi di danno del fegato

➔ **Legga le informazioni** al paragrafo 4 di questo foglio (“Possibili effetti indesiderati”)

In caso di sintomi di infezione o di danni al fegato:

➔ **contatti immediatamente il medico**. Non prenda altri medicinali per l'infezione senza il consiglio del medico.

Protezione delle altre persone

L'infezione da HIV si trasmette attraverso rapporti sessuali con persone che hanno l'infezione o attraverso il contatto con sangue infetto (ad esempio, attraverso lo scambio di aghi da iniezione). Lei può ancora trasmettere l'HIV mentre viene trattato con questo medicinale, sebbene il rischio sia ridotto dall'effetto della terapia antiretrovirale. Discuta con il medico delle precauzioni necessarie da prendere per evitare di trasmettere l'infezione ad altre persone.

Bambini e adolescenti

Questo medicinale non è indicato per l'uso nei bambini o negli adolescenti di età inferiore a 18 anni, dal momento che non è stato studiato in tali pazienti.

Altri medicinali e Vocabria compresse

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale inclusi anche quelli senza obbligo di prescrizione.

Vocabria non deve essere preso con alcuni medicinali (vedere “Non prenda Vocabria compresse” all'inizio del paragrafo 2).

Alcuni medicinali possono influenzare l'attività di Vocabria o rendere più probabile che lei vada incontro ad **effetti indesiderati**. Vocabria può anche avere effetto sull'attività di altri medicinali.

Informi il medico se sta assumendo uno dei medicinali elencati di seguito:

- **medicinali chiamati antiacidi per trattare la cattiva digestione e il bruciore di stomaco.** Gli antiacidi possono impedire l'assorbimento di Vocabria compresse da parte dell'organismo. **Non prenda questi medicinali** nelle 2 ore precedenti l'assunzione di Vocabria o per almeno 4 ore dopo averlo preso
 - **rifabutina** (per trattare alcune infezioni batteriche come la tubercolosi).
- ➔ **Informi il medico o il farmacista** se sta assumendo questo medicinale. Il medico può decidere che è necessario sottoporla a ulteriori controlli.

Gravidanza e allattamento

Se è in gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o sta allattando con latte materno:

- ➔ **parli con il medico** prima di prendere Vocabria.

Gravidanza

- **Vocabria non è raccomandato durante la gravidanza.** Se necessario, il medico valuterà il beneficio per lei e il rischio per il bambino di prendere Vocabria durante la gravidanza. Se sta pianificando di una gravidanza, **parli con il medico in anticipo.**
- Se rimane incinta, non smetta di prendere Vocabria senza consultare il medico.

Allattamento

Le donne che sono positive al test dell'HIV non devono allattare al seno perché l'infezione da HIV può essere trasmessa al bambino attraverso il latte materno.

Non è noto se i componenti di Vocabria compresse possano passare nel latte materno.

Se sta allattando con latte materno o pensa di farlo:

- **parli con il medico immediatamente.**

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Vocabria può provocare capogiri ed avere altri effetti indesiderati che provocano un calo di attenzione.

- ➔ **Non guidi veicoli e non usi macchinari** se non è sicuro che il suo stato di vigilanza non sia compromesso.

Informazioni importanti su alcuni componenti di Vocabria

Se le è stato comunicato dal medico che ha un'intolleranza ad alcuni zuccheri, parli con il medico prima di prendere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, per cui è essenzialmente "senza sodio".

3. Come prendere Vocabria

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Vocabria compresse deve sempre essere preso con un altro medicinale contro l'HIV (rilpivirina compresse). Si devono anche seguire attentamente le istruzioni per rilpivirina. Il foglio illustrativo è fornito nella confezione di rilpivirina.

Schema di dosaggio per Vocabria compresse dopo le iniezioni mensili

Tipo di medicinale	Quando		
	Durante il mese 1 (almeno 28 giorni)	Al mese 2 dopo un mese di compresse	Mese 3 in poi
Vocabria	compressa da 30 mg una volta al giorno	iniezione da 600 mg	iniezione da 400 mg al mese
Rilpivirina	compressa da 25 mg una volta al giorno	iniezione da 900 mg	iniezione da 600 mg al mese

Schema di dosaggio per Vocabria compresse dopo le iniezioni ogni 2 mesi

Tipo di medicinale	Quando		
	Mese 1 (almeno 28 giorni)	Al mese 2 e al mese 3 dopo un mese di compresse	Mese 5 in poi
Vocabria	compressa da 30 mg una volta al giorno	iniezione da 600 mg	iniezione da 600 mg ogni 2 mesi
Rilpivirina	compressa da 25 mg una volta al giorno	iniezione da 900 mg	iniezione da 900 mg ogni 2 mesi

Quando inizia il trattamento per la prima volta con Vocabria, lei e il suo medico potete decidere se iniziare il trattamento con le compresse di Vocabria o iniziare direttamente il trattamento con un'iniezione di Vocabria:

se decide di iniziare il trattamento con le compresse, il medico le indicherà:

- di prendere una compressa di Vocabria da 30 mg e una compressa di rilpivirina da 25 mg, una volta al giorno, per circa **un mese**
- dopo di che, le verranno somministrate le iniezioni **una volta al mese oppure ogni due mesi**.

Il primo mese di Vocabria e rilpivirina somministrati in compresse è chiamato **periodo di avvio orale alla terapia**. Questo permette al medico di valutare se è opportuno procedere con le iniezioni.

Come prendere le compresse

Le compresse di Vocabria devono essere ingerite con una piccola quantità di acqua.

Vocabria può essere preso con o senza cibo. Tuttavia, quando Vocabria viene assunto insieme a rilpivirina, entrambe le compresse devono essere assunte con un pasto.

Se non può ricevere l'iniezione di Vocabria

Se non è in grado di ricevere l'iniezione di Vocabria, il medico può raccomandarle di prendere Vocabria compresse, fino a quando non potrà ricevere di nuovo un'iniezione.

Medicinali antiacidi

Gli antiacidi per trattare la **cattiva digestione** e il **bruciore di stomaco** possono impedire l'assorbimento di Vocabria compresse nell'organismo, rendendo il medicinale meno efficace.

Non prenda un antiacido durante le 2 ore precedenti l'assunzione della compressa di Vocabria o per almeno 4 ore dopo averla presa. Parli con il medico per ulteriori consigli sull'assunzione di medicinali che riducono l'acidità (antiacidi) assieme a Vocabria compresse.

Se prende più Vocabria di quanto deve

Se prende troppe compresse di Vocabria, **contatti il medico o il farmacista per un consiglio**. Se possibile, mostri loro il flacone di Vocabria compresse.

Se dimentica di prendere Vocabria

Se si accorge di aver dimenticato di prendere Vocabria entro 12 ore dall'orario in cui assume solitamente Vocabria, prenda la compressa dimenticata il prima possibile. Se se ne accorge dopo 12 ore, salti quella dose e prenda la dose successiva, come sempre.

➔ **Non prenda una dose doppia** per compensare la dimenticanza della compressa.

Se vomita entro 4 ore dopo l'assunzione di Vocabria, prenda un'altra compressa. Se vomita più di 4 ore dopo l'assunzione di Vocabria, non ha bisogno di prendere un'altra compressa fino alla prossima dose normalmente programmata.

Non smetta di prendere Vocabria senza il consiglio del medico

Prenda Vocabria per tutta la durata prescritta dal medico. Non interrompa il trattamento a meno che non glielo indichi il medico.

Se ha ulteriori dubbi sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati molto comuni

Possono interessare **più di 1 persona su 10**:

- mal di testa
- sensazione di calore (*piressia*).

Effetti indesiderati comuni

Possono interessare **fino a 1 persona su 10**:

- depressione
- ansia
- sogni anormali
- difficoltà a dormire (*insonnia*)
- capogiri
- nausea
- vomito
- mal di stomaco (*dolore addominale*)
- flatulenza
- diarrea
- eruzione cutanea
- dolore muscolare (*mialgia*)
- mancanza di energia (*stanchezza*)
- debolezza (*astenia*)
- sensazione generale di malessere
- aumento di peso

Effetti indesiderati non comuni

Possono interessare **fino a 1 persona su 100**:

- tentato suicidio e pensieri suicidi (in particolare nei pazienti che hanno avuto in precedenza depressione o problemi di salute mentale)
- sensazione di stanchezza (*sonnolenza*)
- danno del fegato (i segni possono includere ingiallimento della pelle e del bianco degli occhi, perdita di appetito, prurito, sensibilità allo stomaco, feci chiare o urine insolitamente scure)
- cambiamenti nelle analisi del sangue del fegato (aumento delle *transaminasi* o aumento della *bilirubina*).

Altri effetti indesiderati che possono risultare dalle analisi del sangue

- aumento delle lipasi (una sostanza prodotta dal pancreas)

Altri possibili effetti indesiderati

Le persone che ricevono la terapia di Vocabria e rilpivirina per l'HIV possono andare incontro ad altri effetti indesiderati.

Reazioni allergiche

Vocabria contiene cabotegravir, che è un integratore dell'integrasi. Altri inibitori dell'integrasi possono causare una grave reazione allergica nota come reazione di ipersensibilità, sebbene questa non sia stata osservata con Vocabria.

Se manifesta i seguenti sintomi:

- eruzione cutanea
- temperatura elevata (*febbre*)
- mancanza di energia (*stanchezza*)
- gonfiore, talvolta del viso o della bocca (*angioedema*), che causa difficoltà di respirazione
- dolori ai muscoli o alle articolazioni.

➔ **Si rivolga immediatamente al medico.** Il medico può decidere di effettuare esami per controllare il fegato, i reni o il sangue e può dirle di smettere di prendere Vocabria

Pancreatite

Se avverte un forte dolore all'addome (pancia), questo può essere causato da un'infezione del pancreas (pancreatite).

➔ **Informi il medico**, soprattutto se il dolore si diffonde e peggiora.

Sintomi di infezione e infiammazione

Le persone con infezione da HIV avanzata (AIDS), hanno un sistema immunitario indebolito e una maggiore probabilità di sviluppare gravi infezioni (*infezioni opportunistiche*). Dopo l'inizio del trattamento, il sistema immunitario diventa più forte tanto che l'organismo inizia a combattere le infezioni.

Possono svilupparsi sintomi di infezione e di infiammazione causati da:

- vecchie infezioni "silenti" che riemergono di nuovo poiché il corpo le combatte
- il sistema immunitario che attacca i tessuti sani dell'organismo (*disturbi autoimmuni*).

I sintomi dei disturbi autoimmuni possono svilupparsi molti mesi dopo l'inizio dell'assunzione del medicinale per il trattamento dell'infezione da HIV.

I sintomi possono includere:

- **debolezza muscolare e/o dolore muscolare**
- **dolore o gonfiore delle articolazioni**
- **debolezza** che inizia dalle mani e dai piedi e si estende al tronco del corpo
- **palpitazioni o tremore**
- **iperattività** (agitazione e movimento eccessivi)

Se manifesta qualsiasi sintomo di infezione e di infiammazione o nota uno dei sintomi sopra elencati:

➔ **informi immediatamente il medico.** Non assuma altri medicinali per l'infezione senza aver consultato il medico.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o il farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Vocabria

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul flacone dopo “Scad.”
La data di scadenza si riferisce all’ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede nessuna temperatura specifica di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell’acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l’ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Vocabria

Il principio attivo è cabotegravir. Ogni compressa contiene 30 mg di cabotegravir.

Gli altri componenti sono:

Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina (E460)
Ipromellosa (E464)
Sodio amido glicolato
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa

Ipromellosa (E464)
Titanio biossido (E171)
Macrogol (E1521)

Descrizione dell’aspetto di Vocabria e contenuto della confezione

Vocabria compresse rivestite con film sono compresse di colore bianco, ovali, rivestite con film con inciso, su un lato, il codice “SV CTV”.

Le compresse rivestite con film sono fornite in flaconi muniti di chiusura a prova di bambino.

Ogni flacone contiene 30 compresse rivestite con film.

Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio

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

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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
es-ci@viivhealthcare.com

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)

ViiV Healthcare BV
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il:

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO IV

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVAZIONI PER LA VARIAZIONE DEI TERMINI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per cabotegravir, le conclusioni scientifiche del Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products, CHMP*) sono le seguenti:

Alla luce dei dati disponibili che includono in alcuni casi una stretta relazione temporale, e nell'attesa di individuare un plausibile meccanismo d'azione, il PRAC ritiene che una relazione causale tra cabotegravir e "idea suicida" e "tentato suicidio" sia almeno una possibilità ragionevole.

Di conseguenza, il PRAC ha concluso che i *preferred term* "idea suicida" e "tentato suicidio" devono essere inclusi nel paragrafo 4.8 del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di tutti i medicinali contenenti cabotegravir, con una frequenza "*non comune*", basata sul numero di eventi degli studi clinici, che è approvata dal Rapporteur del PRAC. Il foglio illustrativo deve essere aggiornato di conseguenza.

Poiché cinque dei nove pazienti avevano già una storia preesistente di depressione o malattia psichiatrica, si deve includere quanto segue in aggiunta ai due *preferred term*: - "*in particolare nei pazienti con anamnesi preesistente di malattia psichiatrica*"

Il CHMP concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su cabotegravir, il CHMP ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti cabotegravir sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CHMP raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio.