

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

Rukobia 600 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει fostemsavir tromethamine που ισοδυναμεί με 600 mg φοστεμσαβίρης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

Μπεζ, αμφίκυρτα, οβάλ δισκία μήκους 19 mm, πλάτους 10 mm και πάχους 8 mm περίπου, με χαραγμένη την ένδειξη «SV 1V7» στη μία πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Rukobia, σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα, ενδείκνυται για την αντιμετώπιση πολυανθεκτικής λοίμωξης από τον HIV-1 σε ενήλικες, για τους οποίους δεν είναι άλλως δυνατό να δημιουργηθεί ιική καταστολή με ένα άλλο σχήμα (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Rukobia θα πρέπει να συνταγογραφείται από ιατρούς με εμπειρία στην αντιμετώπιση της λοίμωξης από τον HIV.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι 600 mg φοστεμσαβίρης δις ημερησίως.

Παραλειφθείσες δόσεις

Εάν ο ασθενής παραλείψει μία δόση φοστεμσαβίρης, ο ασθενής θα πρέπει να λάβει τη χαμένη δόση μόλις το θυμηθεί εκτός εάν είναι σχεδόν η ώρα για την επόμενη δόση. Σε αυτήν την περίπτωση, η χαμένη δόση θα πρέπει να παραλειφθεί και η επόμενη δόση θα πρέπει να λαμβάνεται σύμφωνα με το κανονικό πρόγραμμα. Ο ασθενής δεν θα πρέπει να λάβει διπλή δόση για να αναπληρώσει τη δόση που ξεχάστηκε.

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία ή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της φοστεμσαβίρης σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στην παράγραφο 5.2, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

Η φοστεμσαβίρη μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή (βλ. παράγραφο 5.2). Το δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο μαζί με νερό και δεν πρέπει να μασάται, να συνθλίβεται ή να σπάζεται.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Συγχρόνηση με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A συμπεριλαμβανομένων, αλλά όχι περιορισμένης μόνοι σε αυτούς, των εξής: καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη, μιτοτάνη, ενζαλουταμίδη, ριφαμπικίνη και υπερικόν το διάτρητο (βλ. παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Φλεγμονώδες σύνδρομο ανασύστασης του ανοσοποιητικού

Σε ασθενείς με λοίμωξη από τον HIV και σοβαρή ανοσοανεπάρκεια κατά την έναρξη αντιρετροϊκής θεραπείας (ART), ενδέχεται να εκδηλωθεί φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικές ή υπολειμματικές ευκαιριακές λοιμώξεις και να προκαλέσει σοβαρές κλινικές παθήσεις ή επιδείνωση των συμπτωμάτων. Κατά κανόνα, τέτοιες αντιδράσεις έχουν παρατηρηθεί εντός των πρώτων λίγων εβδομάδων ή μηνών μετά την έναρξη της ART. Σχετικά παραδείγματα είναι η αμφιβληστροειδοπάθεια από κυτταρομεγαλοϊό, οι γενικευμένες και/ή οι εστιακές μυκοβακτηριακές λοιμώξεις και η πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii* (παλαιότερα ονομαζόταν *P. carinii*). Οποιαδήποτε φλεγμονώδη συμπτώματα θα πρέπει να αξιολογούνται χωρίς καθυστέρηση και να ξεκινά θεραπεία όταν απαιτείται. Επίσης έχουν αναφερθεί αυτοάνοσες διαταραχές (όπως νόσος Graves, αυτοάνοση ηπατίτιδα, πολυμυοσίτιδα και σύνδρομο Guillain-Barré) στο πλαίσιο της ανασύστασης του ανοσοποιητικού. Ωστόσο, ο χρόνος έως την εμφάνιση τους ποικίλλει περισσότερο και μπορούν να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας και ορισμένες φορές μπορεί να είναι άτυπες.

Παράταση του διαστήματος QTc

Έχει αποδειχθεί ότι μία υπερθεραπευτική δόση φοστεμσαβίρης (σε C_{max} περίπου 4,2 φορές μεγαλύτερη της θεραπευτικής δόσης) παρατείνει σημαντικά το διάστημα QTc στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (βλ. παράγραφο 5.1). Η φοστεμσαβίρη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό παράτασης του διαστήματος QT, όταν συγχωρηγείται με ένα φάρμακο το οποίο είναι γνωστό ότι ενέχει κίνδυνο για Torsade de Pointes (π.χ., αμιοδαρόνη, δισοπυραμίδη, ιβουτιλίδη, προκαϊναμίδη, κινιδίνη ή σοταλόλη) ή σε ασθενείς με σχετική προϋπάρχουσα καρδιακή νόσο. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς ενδέχεται να είναι περισσότερο επιρρεπείς σε φαρμακοεπαγόμενη παράταση του διαστήματος QT.

Ασθενείς με συλλοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας B ή C

Συνιστάται η παρακολούθηση των ηπατικών βιοχημικών εξετάσεων σε ασθενείς με συλλοίμωξη με ηπατίτιδα B και/ή C. Οι ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα B ή C οι οποίοι λαμβάνουν συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών και δυνητικά θανατηφόρων ηπατικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Σε περίπτωση ταυτόχρονης αντι-ιικής θεραπείας

για ηπατίτιδα Β ή C, ανατρέξτε επίσης στις αντίστοιχες πληροφορίες του προϊόντος για αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.

Ευκαιριακές λοιμώξεις

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι η φοστεμσαβίρη ή οποιαδήποτε άλλη αντιρετροϊκή θεραπεία δεν θεραπεύει τη λοίμωξη από τον HIV και ότι εξακολουθεί να υπάρχει το ενδεχόμενο να αναπτύξουν ευκαιριακές λοιμώξεις και άλλες επιπλοκές της λοίμωξης από τον HIV. Ως εκ τούτου, οι ασθενείς θα πρέπει να παραμένουν υπό στενή κλινική παρακολούθηση από ιατρούς με εμπειρία στην αντιμετώπιση αυτών των νόσων που σχετίζονται με τον HIV.

Οστεονέκρωση

Παρότι η αιτιολογία θεωρείται πολυπαραγοντική (συμπεριλαμβάνονται η χρήση κορτικοστεροειδών, τα διφωσφονικά, η κατανάλωση οινοπνεύματος, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος), έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οστεονέκρωσης σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο HIV και/ή μακροχρόνια έκθεση σε συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία (CART). Στους ασθενείς θα πρέπει να δίδεται η οδηγία να ζητούν τη συμβουλή ιατρού εάν εμφανίσουν ενοχλήσεις και άλγος στις αρθρώσεις, δυσκαμψία άρθρωσης ή δυσκολία στην κίνηση.

Περιορισμένο εύρος αντι-ικικής δράσης

In vitro δεδομένα δείχνουν ότι η αντι-ικική δράση της τεμσαβίρης περιορίζεται στα στελέχη HIV-1 της Ομάδας M. Το Rukobia δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση λοιμώξεων που οφείλονται σε στελέχη του HIV-1 εκτός εκείνων της Ομάδας M (βλ. παράγραφο 5.1).

Στην ομάδα M-HIV-1, υπάρχει σημαντικά μειωμένη αντιική δραστηριότητα έναντι του ιού CRF01_AE. Τα διαθέσιμα δεδομένα υποδεικνύουν ότι αυτός ο υποτύπος έχει φυσική ανοχή στη τεμσαβίρη (βλ. παράγραφο 5.1). Συνιστάται το Rukobia να μη χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση λοιμώξεων που οφείλονται σε στελέχη υποτύπου AE της Ομάδας M υποομάδας CRF01_AE του HIV-1.

Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η συγχορήγηση φοστεμσαβίρης με ελμπασβίρη/γκραζοπρεβίρη δεν συνιστάται καθώς οι αυξημένες συγκεντρώσεις γκραζοπρεβίρης μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης αυξήσεων της ALT (βλ. παράγραφο 4.5).

Συνιστώνται τροποποιήσεις της δόσης και/ή προσεκτική τιτλοποίηση της δόσης για ορισμένες στατίνες που είναι υποστρώματα των OATP1B1/3 ή της BCRP (ροσουβαστατίνη, ατορβαστατίνη, πιταβαστατίνη, σιμβαστατίνη και φλουβαστατίνη), όταν αυτές συγχωρηγούνται με φοστεμσαβίρη (βλ. παράγραφο 4.5).

Όταν η φοστεμσαβίρη συγχωρηγήθηκε με από στόματος λαμβανόμενα αντισυλληπτικά, η τεμσαβίρη αύξησε τις συγκεντρώσεις της αιθινυλοιστραδιόλης. Οι δόσεις των βασιζόμενων σε οιστρογόνα θεραπειών, συμπεριλαμβανομένων των από στόματος χορηγούμενων αντισυλληπτικών, δεν πρέπει να περιέχουν πάνω από 30 μg αιθινυλοιστραδιόλης ημερησίως σε ασθενείς που λαμβάνουν φοστεμσαβίρη (βλ. παράγραφο 4.5). Επιπλέον, συνιστάται προσοχή ιδίως σε ασθενείς με πρόσθετους παράγοντες κινδύνου για θρομβοεμβολικά επεισόδια.

Όταν η φοστεμσαβίρη συγχωρηγείται με τενοφοβίρη αλαφεναμίδη (TAF), η τεμσαβίρη αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της TAF στο πλάσμα μέσω αναστολής των OATP1B1/3 και/ή BCRP. Η συνιστώμενη δόση της TAF είναι 10 mg όταν συγχωρηγείται με φοστεμσαβίρη (βλ. παράγραφο 4.5).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη φαρμακοκινητική της τεμσαβίρης

Η τεμσαβίρη είναι υπόστρωμα της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης (Ρ-gr) και της πρωτεΐνης αντίστασης στον καρκίνο του μαστού (BCRP), αλλά όχι των μεταφορέων οργανικών ανιόντων OATP1B1 ή OATP1B3. Ο βιομετασχηματισμός του σε δύο κυκλοφορούντες μεταβολίτες, τον BMS-646915 και τον BMS-930644, μεσολαβείται από μη ταυτοποιημένες εστεράσες (36,1%) και από το ένζυμο του κυτοχρώματος P₄₅₀ (CYP)3A4 (21,2%), αντίστοιχα.

Όταν η φοστεμσαβίρη συγχωρηγήθηκε με τον ισχυρό επαγωγέα του CYP3A ριφαμπικίνη, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση των συγκεντρώσεων της τεμσαβίρης στο πλάσμα. Σημαντικές μειώσεις των συγκεντρώσεων της τεμσαβίρης στο πλάσμα μπορεί επίσης να εμφανιστούν όταν η φοστεμσαβίρη συγχωρηγείται με άλλους ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A και αυτό ενδέχεται να οδηγήσει σε απώλεια της ιολογικής ανταπόκρισης (βλ. παράγραφο 4.3).

Η φοστεμσαβίρη μπορεί να συγχωρηγηθεί με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4, της BCRP και/ή της Ρ-gr (π.χ., κλαριθρομυκίνη, ιτρακοναζόλη, ποσακοναζόλη και βορικοναζόλη) χωρίς προσαρμογή της δόσης, με βάση τα αποτελέσματα κλινικών μελετών φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων με κομπισιστάτη και ριτοναβίρη.

Επίδραση της τεμσαβίρης στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

In vitro, η τεμσαβίρη ανέστειλε τον OATP1B1 και τον OATP1B3 (IC₅₀ = 32 και 16 μM, αντίστοιχα). Επιπλέον, η τεμσαβίρη και οι δύο μεταβολίτες του (BMS-646915 και BMS-930644) ανέστειλαν την BCRP (IC₅₀ = 12, 35 και 3,5 έως 6,3 μM, αντίστοιχα). Με βάση αυτά τα δεδομένα, η τεμσαβίρη αναμένεται να επηρεάσει τη φαρμακοκινητική δραστικών ουσιών που είναι υποστρώματα των OATP1B1/3 ή της BCRP (π.χ., ροσουβαστατίνη, ατορβαστατίνη, σιμβαστατίνη, πιταβαστατίνη και φλουβαστατίνη). Ως εκ τούτου, συνιστώνται τροποποιήσεις της δόσης και/ή προσεκτική τιτλοποίηση για ορισμένες στατίνες.

Πίνακας αλληλεπιδράσεων

Επιλεγμένες φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις παρουσιάζονται στον Πίνακα 1. Οι συστάσεις βασίζονται είτε σε μελέτες φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης, είτε σε προβλέψεις της αλληλεπίδρασης με βάση τον αναμενόμενο βαθμό αλληλεπίδρασης και την πιθανότητα εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων ή απώλειας της αποτελεσματικότητας. (Συντμήσεις: ↑ = αύξηση, ↓ = μείωση, ↔ = μη σημαντική μεταβολή, AUC=περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου, C_{max}=μέγιστη παρατηρούμενη συγκέντρωση, C_t=συγκέντρωση στο τέλος του δοσολογικού μεσοδιαστήματος, * = με χρήση συγκρίσεων ανάμεσα στις μελέτες προς ιστορικά δεδομένα φαρμακοκινητικής).

Πίνακας 1: Αλληλεπιδράσεις

Συγχωρηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτικό πεδίο	Επίδραση στη συγκέντρωση της τεμσαβίρης ή του συγχωρηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος	Σύσταση όσον αφορά τη συγχωρήγηση
HIV-1 Αντι-υικοί παράγοντες		
<i>Μη νουκλεοσιδικός αναστολέας της ανάστροφης μεταγραφάσης</i>		
Εφαβιρένζη (EFV)	Τεμσαβίρη ↓ (επαγωγή των CYP3A ενζύμων) ¹	Αυτή η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Η εφαβιρένζη αναμένεται να μειώσει τις συγκεντρώσεις της τεμσαβίρης στο πλάσμα. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Ετραβιρίνη (ETR) χωρίς ενισχυμένους αναστολείς της πρωτεάσης	Τεμσαβίρη ↓ AUC ↓ 50% C _{max} ↓ 48% C _t ↓ 52% (επαγωγή των CYP3A ενζύμων) ¹ ETR ↔	Η ετραβιρίνη μείωσε τις συγκεντρώσεις της τεμσαβίρης στο πλάσμα. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης των δύο φαρμακευτικών προϊόντων.
Νεβιραπίνη (NVP)	Τεμσαβίρη ↓ (επαγωγή των CYP3A ενζύμων) ¹	Αυτή η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Η νεβιραπίνη αναμένεται να μειώσει τις συγκεντρώσεις της τεμσαβίρης στο πλάσμα. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
<i>Νουκλεοσιδικός αναστολέας της ανάστροφης μεταγραφάσης</i>		
Τενοφοβίρη δισοπροξίλη (TDF)	Τεμσαβίρη ↔ AUC ↔ C _{max} ↓ 1% C _t ↑ 13% Τενοφοβίρη ↑ AUC ↑ 19% C _{max} ↑ 18% C _t ↑ 28%	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης των φαρμακευτικών προϊόντων.
Τενοφοβίρη αλαφεναμίδη (TAF)	TAF ↑ (αναστολή των OATP1B1/3 και/ή της BCRP)	Αυτή η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Η τεμσαβίρη αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της τενοφοβίρης αλαφεναμίδης στο πλάσμα. Η συνιστώμενη δόση της TAF είναι 10 mg όταν συγχρησιμοποιείται με φοστεμσαβίρη.
<i>Αναστολέας πρωτεάσης</i>		
Αταζαναβίρη (ATV)/ριτοναβίρη (RTV)	Τεμσαβίρη ↑ AUC ↑ 54% C _{max} ↑ 68% C _t ↑ 57% (αναστολή των CYP3A ενζύμων και της P-gp) ¹ ATV ↔ RTV ↔	Η αταζαναβίρη/ριτοναβίρη αύξησε τις συγκεντρώσεις της τεμσαβίρης. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης των φαρμακευτικών προϊόντων.
Νταρουναβίρη (DRV)/κομπισιστάτη	Τεμσαβίρη ↑ AUC ↑ 97% C _{max} ↑ 79% C _t ↑ 124% (αναστολή των CYP3A ενζύμων, της P-gp και/ή της BCRP) ¹	Η νταρουναβίρη/κομπισιστάτη αύξησε τις συγκεντρώσεις της τεμσαβίρης στο πλάσμα. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Νταρουναβίρη (DRV)/ριτοναβίρη	Τεμσαβίρη ↑ AUC ↑ 63% C _{max} ↑ 52% C _t ↑ 88% (αναστολή των CYP3A ενζύμων και της P-gp) ¹	Η νταρουναβίρη/ριτοναβίρη αύξησε τις συγκεντρώσεις της τεμσαβίρης στο πλάσμα. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης κάποιου από τα φαρμακευτικά προϊόντα όταν συγχρησιμοποιούνται.

	DRV ↔ AUC ↓ 6% C_{max} ↓ 2% Cτ ↓ 5% RTV ↔ AUC ↑ 15% C_{max} ↔ Cτ ↑ 19%	
Νταρουναβίρη (DRV)/ριτοναβίρη + ετραβιρίνη	Τεμσαβίρη ↑ AUC ↑ 34% C_{max} ↑ 53% Cτ ↑ 33% Δαρουναβίρη ↓ AUC ↓ 6% C_{max} ↓ 5% Cτ ↓ 12% Ριτοναβίρη ↑ AUC ↑ 9% C_{max} ↑ 14% Cτ ↑ 7% Ετραβιρίνη ↔ AUC ↑ 28% C_{max} ↑ 18% Cτ ↑ 28%	Η νταρουναβίρη/ριτοναβίρη συγχωρηγούμενη με ετραβιρίνη αύξησε τις συγκεντρώσεις της τεμσαβίρης στο πλάσμα. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης κάποιου από τα φαρμακευτικά προϊόντα όταν συγχωρηγούνται.
<i>Φαρμακοκινητικός ενισχυτής</i>		
Κομπισιστάτη (COBI)	Τεμσαβίρη ↑ AUC ↑ 93% C_{max} ↑ 71% Cτ ↑ 136% (αναστολή των CYP3A ενζύμων, της P-gp και/η της BCRP)¹	Η κομπισιστάτη αύξησε τις συγκεντρώσεις της τεμσαβίρης στο πλάσμα. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Ριτοναβίρη	Τεμσαβίρη ↑ AUC ↑ 45% C_{max} ↑ 53% Cτ ↑ 44% (αναστολή των CYP3A ενζύμων και της P-gp)¹ RTV ↔	Η ριτοναβίρη αύξησε τις συγκεντρώσεις της τεμσαβίρης στο πλάσμα. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης των φαρμακευτικών προϊόντων.
<i>Άλλα</i>		
Μαραβιρόκη (MVC)	Τεμσαβίρη ↔ C_{max} ↑ 13% AUC ↑ 10% Cτ ↓ 10% MVC ↔	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης των φαρμακευτικών προϊόντων.

	AUC ↑ 25% C _{max} ↑ 1% C _t ↑ 37%	
Ραλτεγκραβίρη (RAL)	Τεμσαβίρη ↔* RAL ↔*	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης των φαρμακευτικών προϊόντων.
Άλλα φαρμακευτικά προϊόντα		
Βουπρενορφίνη/ναλοξόνη	Βουπρενορφίνη ↔ AUC ↑ 30% C _{max} ↑ 24% Νορβουπρενορφίνη ↔ AUC ↑ 39% C _{max} ↑ 24%	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Μεθαδόνη	Μεθαδόνη ↔ R-Μεθαδόνη AUC ↑ 13% C _{max} ↑ 15% S-Μεθαδόνη AUC ↑ 15% C _{max} ↑ 15%	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Ανταγωνιστές υποδοχέα H ₂ : Φαμοτιδίνη	Τεμσαβίρη ↔ AUC ↑ 4% C _{max} ↑ 1% C _t ↓ 10%	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης όταν συνδυάζεται με φαρμακευτικά προϊόντα που αυξάνουν το γαστρικό pH.
Από στόματος λαμβανόμενα αντισυλληπτικά: Αιθινυλοιστραδιόλη (EE) Οξική νορεθινδρόνη (NE)	EE ↑ AUC ↑ 39% C _{max} ↑ 40% (επαγωγή των CYP ενζύμων και/ή της BCRP) ¹ NE ↔ AUC ↑ 8% C _{max} ↑ 8%	Η EE δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 30 μg ημερησίως. Συνιστάται προσοχή, ιδίως σε ασθενείς με πρόσθετους παράγοντες κινδύνου για θρομβοεμβολικά επεισόδια (βλ. παράγραφο 4.4). Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης
Ριφαμπουτίνη	Τεμσαβίρη ↓ AUC ↓ 30% C _{max} ↓ 27% C _t ↓ 41% (επαγωγή των CYP3A ενζύμων) ¹	Η ριφαμπουτίνη μείωσε τις συγκεντρώσεις της τεμσαβίρης στο πλάσμα. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Ριφαμπουτίνη + Ριτοναβίρη	Τεμσαβίρη ↑ AUC ↑ 66% C _{max} ↑ 50% C _t ↑ 158%	Η ριφαμπουτίνη συγχωρηγούμενη με ριτοναβίρη αύξησε τις συγκεντρώσεις της τεμσαβίρης στο πλάσμα. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Ριφαμπικίνη	Τεμσαβίρη ↓ AUC ↓ 82% C _{max} ↓ 76% (επαγωγή ενζύμων του CYP3A)	Η συγχωρήγηση με ριφαμπικίνη ενδέχεται να οδηγήσει σε απώλεια της ιολογικής ανταπόκρισης στη φαστεμσαβίρη λόγω σημαντικής μείωσης των συγκεντρώσεων της τεμσαβίρης στο πλάσμα που προκαλούνται από την ισχυρή επαγωγή του CYP3A4. Ως εκ τούτου,

		η ταυτόχρονη χρήση φοστεμσαβίρης και ριφαμπικίνης αντενδείκνυται. Παρότι δεν έχει μελετηθεί, η ταυτόχρονη χρήση της φοστεμσαβίρης με άλλους ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).
Αναστολείς της HMG CO-A αναγωγής: Ροσουβαστατίνη Ατορβαστατίνη Πιταβαστατίνη Φλουβαστατίνη Σιμβαστατίνη	Ροσουβαστατίνη ↑ AUC ↑ 69% C_{max} ↑ 78% (αναστολή των OATP1B1/3 και/ή της BCRP)	Η συγχορήγηση της φοστεμσαβίρης αυξάνει τις συγκεντρώσεις της ροσουβαστατίνης στο πλάσμα, η οποία προκαλείται από την αναστολή των OATP1B1/3 και/ή της BCRP από τη τεμσαβίρη. Ως εκ τούτου, πρέπει να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη δυνατή αρχική δόση ροσουβαστατίνης παράλληλα με προσεκτική παρακολούθηση. Παρότι δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες, πρέπει να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη δυνατή αρχική δόση άλλων στατινών που είναι υποστρώματα των OATP1B1/3 και/ή της BCRP, παράλληλα με προσεκτική παρακολούθηση για ανεπιθύμητες ενέργειες που συσχετίζονται με τους αναστολείς της αναγωγής HMG-CoA. Παρότι δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες, δεν αναμένεται να παρατηρηθούν κλινικά σημαντικές αυξήσεις των συγκεντρώσεων της πραβαστατίνης στο πλάσμα καθώς δεν είναι υπόστρωμα της BCRP. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Πραβαστατίνη	Πραβαστατίνη ↑	
Αντι-υικά φάρμακα απευθείας δράσης κατά του ιού της ηπατίτιδας C (HCV DAA): Ελμπασβίρη/γκραζοπρεβίρη	Γκραζοπρεβίρη ↑ (αναστολή των OATP1B1/3)	Αυτή η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Η τεμσαβίρη ενδέχεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της γκραζοπρεβίρης στο πλάσμα σε κλινικά σημαντικό βαθμό λόγω της αναστολής των OATP1B1/3 από τη τεμσαβίρη. Η συγχορήγηση φοστεμσαβίρης με ελμπασβίρη/γκραζοπρεβίρη δεν συνιστάται καθώς οι αυξημένες συγκεντρώσεις γκραζοπρεβίρης μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης αυξήσεων της ALT. Παρότι δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες, η τεμσαβίρη ενδέχεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις άλλων HCV DAA στο πλάσμα. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Σοφοσμπουβίρη Λεντιπασβίρη Βελπατασβίρη Βοξλαπρεβίρη Ομπιτασβίρη Παριταπρεβίρη Ντασαμπουβίρη Γκλεκαπρεβίρη	HCV-DAA ↑	

Πιμπρεντασβίρη Ντακλατασβίρη		
---------------------------------	--	--

¹ Δυνητικός μηχανισμός(οί) φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων

Φαρμακευτικά προϊόντα που παρατείνουν το διάστημα QT

Δεν διατίθενται πληροφορίες σχετικά με την πιθανότητα φαρμακοδυναμικής αλληλεπίδρασης μεταξύ της φοστεμσαβίρης και φαρμακευτικών προϊόντων που παρατείνουν το διάστημα QT στο ΗΚΓ. Ωστόσο, με βάση μία μελέτη σε υγιή άτομα, στα οποία μία υπερθεραπευτική δόση φοστεμσαβίρης παράτεινε το διάστημα QTc, η φοστεμσαβίρη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή όταν συγχωρηγείται με ένα φαρμακευτικό προϊόν το οποίο είναι γνωστό ότι ενέχει κίνδυνο για Torsade de Pointes (βλ. παράγραφο 4.4).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα δεδομένα (περιπτώσεις έκβασης εγκυμοσύνης λιγότερες από 300) από τη χρήση της φοστεμσαβίρης στις έγκυες γυναίκες.

Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα σε επίπεδα έκθεσης στη τεμσαβίρη που κυμαίνονται εντός του εύρους της συνιστώμενης δόσης στον άνθρωπο (RHD) (βλ. παράγραφο 5.3). Σε κυοφορούντες αρουραίους, η φοστεμσαβίρη και/ή οι μεταβολίτες του διαπερνούν τον πλακούντα και κατανέμονται σε όλους τους εμβρυϊκούς ιστούς.

Σαν προληπτικό μέτρο, είναι προτιμητέο να αποφεύγεται η χρήση του Rukobia κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Συνιστάται οι γυναίκες που ζούν με τον HIV να μη θηλάζουν τα βρέφη τους προκειμένου να αποφευχθεί η μετάδοση του ιού HIV.

Δεν είναι γνωστό εάν η φοστεμσαβίρη/τεμσαβίρη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Τα διαθέσιμα τοξικοκινητικά δεδομένα σε αρουραίους έδειξαν απέκκριση της φοστεμσαβίρης/τεμσαβίρης στο γάλα (βλ. παράγραφο 5.3).

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις της φοστεμσαβίρης στην ανδρική ή τη γυναικεία γονιμότητα. Μελέτες σε ζώα δεν δείχνουν επίδραση της φοστεμσαβίρης στη γονιμότητα του άρρενος ή του θήλεος στις κλινικά σχετικές δόσεις (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η φοστεμσαβίρη έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι έχουν αναφερθεί κεφαλαλγία, ζάλη και υπνηλία κατά τη διάρκεια της θεραπείας με φοστεμσαβίρη (βλ. παράγραφο 4.8). Η κλινική κατάσταση του ασθενούς και το προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών της φοστεμσαβίρης θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη όταν εξετάζεται η ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων του ασθενούς.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η πιο σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν το φλεγμονώδες σύνδρομο ανασύστασης του ανοσοποιητικού (βλ. παράγραφο 4.4). Οι εμφανιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν

συχνότερα ήταν διάρροια (24%), κεφαλαλγία (17%), ναυτία (15%), εξάνθημα (12%), κοιλιακό άλγος (12%) και έμετος (11%).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που διαπιστώθηκαν σε κλινικές μελέτες παρέχονται στον Πίνακα 2 ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$).

Πίνακας 2: Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Συχνότητα ¹	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Συχνές	Φλεγμονώδες σύνδρομο ανασύστασης του ανοσοποιητικού ² (βλ. παράγραφο 4.4)
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνές	Αϋπνία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές	Κεφαλαλγία
	Συχνές	Ζάλη, υπνηλία, δυσγευσία
Καρδιακές διαταραχές	Συχνές	Παρατεταμένο διάστημα QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (βλ. παράγραφο 4.4)
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές	Διάρροια, ναυτία, κοιλιακό άλγος ³ , έμετος
	Συχνές	Δυσπεψία, μετεωρισμός
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Συχνές	Τρανσαμινάσες αυξημένες ⁴
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πολύ συχνές	Εξάνθημα ⁵
	Συχνές	Κνησμός ⁶
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Συχνές	Μυαλγία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Συχνές	Κόπωση
Παρακλινικές εξετάσεις	Συχνές	Κρεατινίνη αίματος αυξημένη, κρεατινοφωσφοκινάση αίματος αυξημένη

¹ Υπολογίστηκε με βάση δεδομένα ασφαλείας από 570 άτομα (n=370 από τη μελέτη φάσης III [BRIGHT] στις 144 εβδομάδες και n=200 από τη μελέτη φάσης IIb με μέση διάρκεια 174 εβδομάδες).

² Συμπεριλαμβάνει φλεγμονώδη αντίδραση ανασύστασης του ανοσοποιητικού στο κεντρικό νευρικό σύστημα και φλεγμονώδες σύνδρομο ανασύστασης του ανοσοποιητικού.

³ Συμπεριλαμβάνει κοιλιακή δυσφορία, κοιλιακό άλγος και άλγος άνω κοιλιακής χώρας.

⁴ Συμπεριλαμβάνει αυξήσεις της ALT, της AST, των ηπατικών ενζύμων και των τρανσαμινασών.

⁵Συμπεριλαμβάνει εξάνθημα, ερυθματώδες εξάνθημα, γενικευμένο εξάνθημα, κηλιδώδες εξάνθημα, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, βλατιδώδες εξάνθημα, κνησμώδες εξάνθημα και φλυκταινώδες εξάνθημα.

⁶Συμπεριλαμβάνει κνησμό και γενικευμένο κνησμό.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Μεταβολές στις βιοχημικές εργαστηριακές παραμέτρους

Παρατηρήθηκαν αυξήσεις στην κρεατινοφωσφοκινάση (CPK) μετά τη θεραπεία με τη φοστεμσαβίρη, οι οποίες ήταν κυρίως ήπιες ή μέτριες. Αυτές οι μεταβολές σπανίως συσχετίστηκαν με μυοσκελετικές ενοχλήσεις και δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές.

Κλινικά σημαντικές αυξήσεις της κρεατινίνης ορού έχουν εμφανιστεί κυρίως σε ασθενείς με ταυτοποιήσιμους παράγοντες κινδύνου για μειωμένη νεφρική λειτουργία, συμπεριλαμβανομένου προϋπάρχοντος ιατρικού ιστορικού νεφροπάθειας και/ή συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων που είναι γνωστό ότι προκαλούν αυξήσεις της κρεατινίνης. Δεν έχει τεκμηριωθεί αιτιολογική συσχέτιση ανάμεσα στη φοστεμσαβίρη και στην αύξηση της κρεατινίνης ορού.

Οι ασυμπτωματικές αυξήσεις της κρεατινίνης, της κρεατινοφωσφοκινάσης και των ηπατικών ενζύμων ήταν κυρίως βαθμού 1 ή 2 και δεν κατέστησαν αναγκαία τη διακοπή της θεραπείας.

Έχουν παρατηρηθεί αυξήσεις της άμεσης (συζευγμένης) χολερυθρίνης μετά τη θεραπεία με τη φοστεμσαβίρη. Οι κλινικά σημαντικές περιπτώσεις δεν ήταν συχνές και περιπλέκονταν από την παρουσία ταυτόχρονα σοβαρών συννοσηροτήτων που δεν σχετίζονταν με τη χορηγούμενη φαρμακευτική αγωγή της μελέτης (π.χ., σηψαιμία, χολαγγειοκαρκίνωμα ή άλλες επιπλοκές της συλλοίμωξης με ηπατίτιδα). Στις υπόλοιπες αναφορές, οι αυξήσεις της άμεσης χολερυθρίνης (χωρίς κλινικό ίκτερο) ήταν κατά κανόνα παροδικές, εμφανίστηκαν χωρίς αυξήσεις των ηπατικών τρανσαμινασών και απέδραμαν με τη συνέχιση της θεραπείας με τη φοστεμσαβίρη.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει ειδική θεραπεία για την υπερδοσολογία με φοστεμσαβίρη. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται παρακολούθηση του ασθενούς για τυχόν σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και χορήγηση κατάλληλης συμπτωματικής θεραπείας. Θα πρέπει να εφαρμόζονται συνήθη υποστηρικτικά μέτρα όπως απαιτείται, συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης των ζωτικών σημείων και της παρατήρησης της κλινικής κατάστασης του ασθενούς. Καθώς η τεμσαβίρη συνδέεται σε υψηλό βαθμό σε πρωτεΐνες του πλάσματος, είναι απίθανο να απομακρυνθεί σε σημαντικό βαθμό με αιμοδιύλιση.

Η περαιτέρω αντιμετώπιση θα πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις ή τις συστάσεις του εθνικού κέντρου δηλητηριάσεων, εφόσον υπάρχουν.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντι-ικά για συστηματική χρήση, άλλα αντι-ικά, κωδικός ATC: J05AX29.

Μηχανισμός δράσης

Η φοστεμσαβίρη είναι ένα προφάρμακο χωρίς σημαντική αντι-ικική δράση, το οποίο υδρολύεται προς σχηματισμό του δραστικού τμήματος, της τεμσαβίρης, κατόπιν διάσπασης μίας φωσφονο-οξυμεθυλο-ομάδας *in vivo* (βλ. παράγραφο 5.2). Η τεμσαβίρη συνδέεται απευθείας στην υπομονάδα gp120 εντός της γλυκοπρωτεΐνης gp160 της κάψας του HIV-1 και αναστέλλει εκλεκτικά την αλληλεπίδραση ανάμεσα στον ιό και στον κυτταρικό υποδοχέα CD4, αποτρέποντας με αυτόν τον τρόπο την είσοδο του ιού στα κύτταρα του ξενιστή και τη επιμόλυνσή τους.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Αντι-ικική δράση σε καλλιέργεια κυττάρων

Η τεμσαβίρη επέδειξε μεταβλητή δράση έναντι των υποτύπων του HIV-1. Η τιμή IC₅₀ της τεμσαβίρης κυμαινόταν από 0,01 έως >2000 nM έναντι κλινικών απομονωμένων στελεχών υποτύπου A, B, B', C, D, F, G και CRF01_AE σε PBMC. Η τεμσαβίρη δεν ήταν δραστική έναντι HIV-2. Λόγω των υψηλών συχνοτήτων του πολυμορφισμού S375H (98%) και S375M / M426L/M434I (100%) η τεμσαβίρη δεν είναι ενεργή έναντι της Ομάδας O και της Ομάδας N (βλ. παράγραφο 4.4).

Έναντι μίας ομάδας 1.337 κλινικά απομονωμένων στελεχών που ελέγχθηκαν με τη δοκιμασία PhenoSense Entry, η μέση τιμή IC₅₀ ήταν 1,73 nM (εύρος 0,018 έως >5.000 nM). Στα απομονωμένα στελέχη που ελέγχθηκαν συμπεριλαμβάνονταν οι υποτύποι B (n=881), C (n=156), F1 (n=48), A (n=43), BF1 (n=29), BF (n=19), A1 (n=17) και CRF01_AE (n=5). Ο υποτύπος CRF01_AE συσχετίστηκε με υψηλότερες τιμές IC₅₀ (5/5 απομονωμένα στελέχη με τιμές IC₅₀ της τεμσαβίρης >100 nM). Το CRF01_AE θεωρείται φυσικά ανθεκτικό στη τεμσαβίρη βάσει των διαθέσιμων δεδομένων, λόγω της παρουσίας πολυμορφισμών στις θέσεις S375H και M475I (βλέπε παρακάτω).

Αντι-ικική δράση σε συνδυασμό με άλλους αντι-ιικούς παράγοντες

Όταν δοκιμάστηκαν με τεμσαβίρη *in vitro* δεν παρατηρήθηκε ανταγωνισμός με αβακαβίρη, διδανοσίνη, εμτρισιταβίνη, λαμβουδίνη, σταβουδίνη, τενοφοβίρη δισοπροξίλη, ζιδοβουδίνη, εφαβιρένζη, νεβιραπίνη, αταζαναβίρη, ινδιναβίρη, λοπιναβίρη, ριτοναβίρη, σακουιναβίρη, ενφουβιτρίδη, μαραβιρόκη, ιμπαλιζουμάμπη, δελαβιρδίνη, ριλπιβιρίνη, νταρουναβίρη, ντολουτεγκραβίρη ή ραλτεγκραβίρη). Επιπλέον, τα αντι-ιικά χωρίς εγγενή δράση έναντι του HIV (εντεκαβίρη, ριμπαβιρίνη) δεν έχουν εμφανή επίδραση στη δράση της τεμσαβίρης.

Αντοχή in vitro

Η σειριακή διέλευση εργαστηριακών στελεχών LAI, NL₄₋₃ ή Bal σε αυξανόμενες συγκεντρώσεις τεμσαβίρης (TMR) για διάστημα από 14 έως 49 ημέρες οδήγησε σε υποκαταστάσεις στην gp120 στις θέσεις L116, A204, M426, M434 και M475. Διερευνήθηκαν οι φαινότυποι ανασυνδυασμένων ιών LAI που περιείχαν επιλεγμένες για το TMR υποκαταστάσεις. Επίσης, αξιολογήθηκαν οι φαινότυποι ιών με υποκαταστάσεις στη θέση S375 οι οποίοι εντοπίστηκαν σε δείγματα προ της θεραπείας στο πλαίσιο κλινικών μελετών της φοστεμσαβίρης. Οι φαινότυποι εκείνων που θεωρήθηκαν κλινικά σημαντικοί παρουσιάζονται στον πίνακα παρακάτω (Πίνακας 3).

Πίνακας 3: Φαινότυποι ανασυνδυασμένων ιών LAI που περιείχαν κλινικά σημαντικές υποκαταστάσεις της gp120

Υποκαταστάσεις	Πολλαπλάσιο μεταβολής έναντι της EC ₅₀ του φυσικού τύπου του ιού	Συχνότητα στη βάση δεδομένων 2018 LANL %
Φυσικός τύπος	1	-
S375H	48	10,71
S375I	17	1,32
S375M	47	1,17
S375N	1	1,96
S375T	1	8,86
S375V	5,5	-

S375Y	>10000	0,04
M426L	81	5,33
M426V	3,3	0,31
M434I	11	10,19
M434T	15	0,55
M475I	4,8	8,84
M475L	17	0,09
M475V	9,5	0,12

Σημείωση: Ο φαινότυπος των υποκαταστάσεων στις θέσεις L116 και A204 δεν συμπεριλαμβάνεται στον πίνακα, καθώς αυτές οι υποκαταστάσεις δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές.

Η τεμσαβίρη παρέμεινε δραστική έναντι εργαστηριακών ιών ανεξάρτητων από τα κύτταρα CD4.

Διασταυρούμενη αντοχή

Δεν υπήρχαν ενδείξεις διασταυρούμενης αντοχής σε αντιπροσωπευτικούς παράγοντες από άλλες κατηγορίες αντιρετροϊκών (ARVs). Η τεμσαβίρη διατήρησε την άγριου τύπου δραστικότητα έναντι ιών ανθεκτικών στην INSTI ραλτεγκραβίρη, την NNRTI ριλπιβιρίνη και εφাবιρένζη, τους NRTIs αβακαβίρη, λαμβουδίνη, τενοφοβίρη, ζιδοβουδίνη και τους PI αταζαναβίρη και νταρουναβίρη.

Επιπλέον, η αβακαβίρη, τενοφοβίρη, εφাবιρένζη, ριλπιβιρίνη, αταζαναβίρη, δαρουναβίρη και ραλτεγκραβίρη διατήρησαν τη δράση τους έναντι ιών με καθοδηγούμενες σημειακές μεταλλάξεις μειωμένης ευαισθησίας στη τεμσαβίρη (S375M, M426L ή M426L συν M475I).

Δεν παρατηρήθηκε διασταυρούμενη αντοχή μεταξύ της τεμσαβίρης και της μαραβιρόκης ή της ενφουβιρίτης. Η τεμσαβίρη ήταν δραστική έναντι ιών με αντοχή στην ενφουβιρίνη. Ορισμένοι ιοί CCR5-τροπικοί, ανθεκτικοί στη μαραβιρόκη έδειξαν μειωμένη ευαισθησία στην τεμσαβίρη, ωστόσο, δεν υπήρχε απόλυτη συσχέτιση μεταξύ της αντοχής στη μαραβιρόκη και της μειωμένης ευαισθησίας στην τεμσαβίρη. Η μαραβιρόκη και η ενφουβιρίνη διατήρησαν τη δράση τους έναντι των κλινικών φακέλων από τη μελέτη Φάσης IIa (206267) που είχαν μειωμένη ευαισθησία στην τεμσαβίρη και περιείχαν υποκαταστάσεις S375H, M426L ή M426L και M475I.

Η τεμσαβίρη ήταν δραστική έναντι αρκετών ιών ανθεκτικών στην ιμπαλιζουμάμπη. Η ιμπαλιζουμάμπη διατήρησε τη δράση της έναντι ιών με καθοδηγούμενες σημειακές μεταλλάξεις μειωμένης ευαισθησίας στην τεμσαβίρη (S375M, M426L ή M426L και M475I). Το HIV-1 gp120 E202 αναγνωρίστηκε ως μια σπάνια επείγουσα θεραπεία υποκατάστασης στην BRIGHTE που μπορεί να μειώσει την ευαισθησία στην τεμσαβίρη και, ανάλογα με το πλαίσιο της αλληλουχίας του φακέλου, μπορεί επίσης να οδηγήσει σε μειωμένη ευαισθησία στην ιμπαλιζουμάμπη.

Ιολογική ανταπόκριση την Ημέρα 8 με βάση τον γονότυπο και τον φαινότυπο στη μελέτη BRIGHTE

Η επίδραση των πολυμορφισμών σχετιζόμενων με την αντοχή στην gp120 (RAPs) στην ανταπόκριση στη λειτουργική μονοθεραπεία της φαστεμσαβίρης την Ημέρα 8 αξιολογήθηκε στη μελέτη Φάσης III (BRIGHTE [205888]) σε ενήλικες βαριά θεραπευμένους. Η παρουσία gp120 RAPs σε βασικές θέσεις S375, M426, M434 ή M475 συσχετίστηκε με χαμηλότερη συνολική μείωση του HIV-1 RNA και με λιγότερα άτομα να επιτυγχάνουν μείωση $> 0,5 \log_{10}$ στο HIV-1 RNA σε σύγκριση με άτομα χωρίς αλλαγές σε αυτές τις θέσεις (Πίνακας 4).

Το πολλαπλάσιο μεταβολής στην ευαισθησία στην τεμσαβίρη για απομονωμένα άτομα κατά την εξέταση ήταν πολλαπλά μεταβλητό και κυμαίνονταν από 0,06 έως 6,651. Η επίδραση της εξέτασης του φαινότυπου φαστεμσαβίρης στην ανταπόκριση της μείωσης $> 0,5 \log_{10}$ κατά την Ημέρα 8 αξιολογήθηκε στον πληθυσμό ITT-E (Πίνακας 5). Ενώ φαίνεται να υπάρχει μία τάση για μειωμένη κλινική ανταπόκριση σε υψηλότερες τιμές TMR IC₅₀, αυτή η μεταβλητή αναφοράς δεν προβλέπει αξιόπιστα τις εκβάσεις ως προς την αποτελεσματικότητα στον πληθυσμό για τον οποίο προορίζεται να χρησιμοποιηθεί το φάρμακο.

Πίνακας 4: Κατηγορία ιολογικής ανταπόκρισης την Ημέρα 8 (Τυχαιοποιημένη Κοόρτη) με παρουσία πολυμορφισμών που σχετίζονται με την αντοχή στην gp120 (RAPs) κατά την έναρξη - Πληθυσμός ITT-E Κοόρτη

	n	Τυχαιοποιημένη Κοόρτη FTR 600 mg BID (N=203) n (%)			
		Κατηγορία ανταπόκρισης ^α			Ελλειπή δεδομένα ^β
		>1,0 log10	>0,5 έως ≤1,0 log10	≤0,5 log10	
n	203	93	38	64	8
Αλληλουχία	194				
Χωρίς gp120 RAPs (σε προκαθορισμένες θέσεις)	106	54 (51)	25 (24)	24 (23)	3 (3)
Προκαθορισμένες gp120 RAPs (S375H/I/M/N/T, M426L, M434I, M475I)	88	36 (41)	12 (14)	37 (42)	3 (3)
S375H/I/M/N/T	64	29 (45)	9 (14)	23 (36)	3 (5)
S375H	1	0	0	1 (100)	0
S375M	5	1 (20)	0	4 (80)	0
S375N	22	10 (45)	3 (14)	8 (36)	1 (5)
M426L	22	7 (32)	3 (14)	12 (55)	0
M434I	9	5 (56)	0	4 (44)	0
M475I	1	0	0	1 (100)	0
1 gp120 RAP	80	31 (39)	12 (15)	34 (43)	3 (4)
2 gp120 RAPs	8	5 (63)	0	3 (38)	0

α. Μεταβολή στον HIV-1 RNA (log10 c/ml) από την Ημέρα 1 έως την Ημέρα 8, n (%)

β. Συμμετέχοντες με μη αξιολογήσιμη Κατηγορία Ιολογικής Ανταπόκρισης την Ημέρα 8 λόγω ελλειπών δεδομένων HIV-1 RNA την Ημέρα 1 ή την Ημέρα 8, n (%)

Σημείωση: Η S375Y δεν συμπεριλήφθηκε στον κατάλογο των προκαθορισμένων υποκαταστάσεων προς ανάλυση στη μελέτη φάσης III, παρότι στη συνέχεια ταυτοποιήθηκε ως νέος πολυμορφισμός και καταδείχθηκε ότι μειώνει σημαντικά την ευαισθησία στο TMR στην κάψα του LAI *in vitro*.

RAPs = Πολυμορφισμοί σχετιζόμενοι με αντοχή (Resistance-associated polymorphisms)

Πίνακας 5: Κατηγορία ιολογικής ανταπόκρισης την Ημέρα 8 (Τυχαιοποιημένη Κοόρτη) ανά φαινότυπο κατά την έναρξη - Πληθυσμός ITT-E

Κατηγορία IC ₅₀ πολλαπλάσιο μεταβολής τεμσαβίρης κατά την έναρξη	Ιολογική ανταπόκριση την Ημέρα 8 (>0.5 log ₁₀ μείωση σε HIV-1 RNA από Ημέρα 1 σε Ημέρα 8) n=203
IC ₅₀ FC τιμή δεν αναφέρθηκε	5/9 (56%)
0-3	96/138 (70%)
>3-10	11/13 (85%)
>10-200	12/23 (52%)
>200	7/20 (35%)

Αντι-ικκή δράση έναντι του υποτύπου AE

Στην Ομάδα M HIV-1 η τεμσαβίρη έδειξε σημαντικά μειωμένη αντική δράση έναντι των απομονωμένων υποτύπων AE. Το Rukobia δεν συνιστάται για χρήση ως θεραπεία λοιμώξεων λόγω στελεχών CRF01_AE του υποτύπου Ομάδας M του HIV-1. Ο γονοτυπικός έλεγχος των ιών του υποτύπου AE ταυτοποίησε πολυμορφισμούς στις θέσεις αμινοξέων S375H και M475I στην gp120, οι

οποίοι έχουν συσχετιστεί με μειωμένη ευαισθησία στη φοστεμσαβίρη. Ο υποτύπος ΑΕ είναι ένας κυρίαρχος υποτύπος στη Νοτιοανατολική Ασία, αλλά δεν βρίσκεται συχνά αλλού.

Δύο συμμετέχοντες στην Τυχαιοποιημένη Κοόρτη είχαν ιό υποτύπου ΑΕ στην προκαταρκτική αξιολόγηση. Ένας συμμετέχων (πολλαπλάσιο μεταβολής $EC_{50} > 4,747$ και υποκαταστάσεις gr120 στις θέσεις S375H και M475I στην έναρξη) δεν ανταποκρίθηκε στη φοστεμσαβίρη έως την Ημέρα 8. Ο δεύτερος συμμετέχων (πολλαπλάσιο μεταβολής EC_{50} 298 και υποκατάσταση gr120 στη θέση S375N στην έναρξη) έλαβε εικονικό φάρμακο κατά τη διάρκεια της λειτουργικής μονοθεραπείας. Και οι δύο συμμετέχοντες είχαν HIV RNA < 40 αντίγραφα/ml την Εβδομάδα 96 ενώ λάμβαναν φοστεμσαβίρη συν OBT που περιλάμβανε ντολουτεγκραβίρη.

Εμφάνιση αντοχής *in vivo*

Το ποσοστό των συμμετεχόντων που παρουσίασαν ιολογική αποτυχία έως την ανάλυση της Εβδομάδας 96 ήταν 25% (69/272) στην Τυχαιοποιημένη Κοόρτη (Πίνακας 6). Συνολικά, το 50% (26/52) των ιών των ατόμων που αξιολογήθηκαν που είχαν ιολογική αποτυχία στην Τυχαιοποιημένη Κοόρτη εμφάνισαν γονοτυπικές υποκαταστάσεις gr120 σε 4 βασικές θέσεις S375, M426, M434 και M475) κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Το διάμεσο πολλαπλάσιο μεταβολής της EC_{50} για τη τεμσαβίρη κατά την αποτυχία σε απομονωμένα στελέχη τυχαιοποιημένων αξιολογήσιμων ατόμων με νεοεμφανιζόμενες υποκαταστάσεις gr120 στις θέσεις 375, 426, 434 ή 475 ($n = 26$) ήταν 1.755, έναντι 3,6 για απομονωμένα στελέχη χωρίς νεοεμφανιζόμενες υποκαταστάσεις gr120 σε αυτές τις θέσεις ($n = 26$).

Από τα 25 αξιολογήσιμα άτομα στην Τυχαιοποιημένη Κοόρτη με ιολογική αποτυχία και αναδυόμενες υποκαταστάσεις S375N και M426L και (λιγότερο συχνά) S375H / M, M434I και M475I, το 88% (22/25) είχε αναλογία IC_{50} FC τεμσαβίρης > 3 φορές (αναλογία FC είναι η IC_{50} FC της τεμσαβίρης κατά τη θεραπεία σε σύγκριση με την έναρξη της μελέτης).

Συνολικά, 21/69 (30%) των απομονωμένων ιών ασθενών με ιολογική αποτυχία στην τυχαιοποιημένη κοόρτη είχαν γονοτυπική ή φαινοτυπική αντοχή σε τουλάχιστον ένα φάρμακο στην OBT κατά τον αρχικό έλεγχο και στο 48% (31/64) των ιολογικών αποτυχιών με δεδομένα μετά την έναρξη της μελέτης οι απομονωμένοι ιοί είχαν αναδυόμενη αντοχή σε τουλάχιστον ένα φάρμακο στην OBT.

Στις μη τυχαιοποιημένες κοορτές παρατηρήθηκαν ιολογικές αποτυχίες στο 51% (50/99) έως την Εβδομάδα 96 (Πίνακας 6). Ενώ το ποσοστό ιών με υποκαταστάσεις που σχετίζονται με την αντοχή στην gr120 κατά την προκαταρκτική αξιολόγηση ήταν παρόμοιο μεταξύ των ασθενών στις Τυχαιοποιημένες και Μη Τυχαιοποιημένες Κοορτές, το ποσοστό των απομονωμένων ιών με αναδυόμενες αντικαταστάσεις που σχετίζονται με την αντοχή σε gr120 τη στιγμή της αποτυχίας ήταν υψηλότερη μεταξύ των Μη τυχαιοποιημένων ασθενών (75% έναντι 50%). Η διάμεση πολλαπλάσια μεταβολή EC_{50} για την τεμσαβίρη κατά την αποτυχία σε Μη Τυχαιοποιημένες αποτιμήσεις υποκειμένων με αναδυόμενες υποκαταστάσεις στις θέσεις 375, 426, 434 ή 475 ($n = 33$) ήταν 4.216 φορές συγκριτικά με 402 φορές για απομονώσεις χωρίς αντικαταστάσεις σε αυτές τις θέσεις ($n = 11$).

Από τις 32 αξιολογήσιμες ιολογικές αποτυχίες στη Μη Τυχαιοποιημένη Κοόρτη με αναδυόμενες υποκαταστάσεις S375N και M426L και (λιγότερο συχνά) S375H/M, M434I και M475I, το 91% (29/32) είχε αναλογία IC_{50} FC τεμσαβίρης > 3 φορές.

Συνολικά, 45/50 (90%) των ιών ασθενών με ιολογική αποτυχία στη Μη Τυχαιοποιημένη Κοόρτη είχαν γονοτυπική ή φαινοτυπική αντοχή σε τουλάχιστον ένα φάρμακο στην OBT κατά την προκαταρκτική αξιολόγηση και στο 55% (27/49) των ιολογικών αποτυχιών με δεδομένα μετά την έναρξη των απομονωμένων ιών είχαν εμφανιζόμενη αντοχή σε τουλάχιστον ένα φάρμακο στην OBT.

Πίνακας 6: Ιολογικές Αποτυχίες στη Δοκιμή BRIGHT E

	Τυχαιοποιημένη Κοόρτη	Μη τυχαιοποιημένη Κοόρτη
--	--------------------------	-----------------------------

	Συνολικά	Συνολικά
Αριθμός ιολογικών αποτυχιών	69/272 (25%)	50/99 (51%)
Ιολογικές αποτυχίες με διαθέσιμα δεδομένα gr120 κατά την έναρξη	68/272 (25%)	48/99 (48%)
Με EN RAPs κατά την έναρξη	42/68 (62%)	26/48 (54%)
Ιολογικές αποτυχίες με δεδομένα gr120 μετά την έναρξη	52	44
Με οποιοδήποτε αναδυόμενη EN RAS ^α μετάλλαξη	26/52 (50%)	33/44 (75%)
Με αναδυόμενη EN RAS ^β μετάλλαξη	25/52 (48%)	32/44 (73%)
S375H	1/52 (2%)	2/44 (5%)
S375M	1/52 (2%)	3/44 (7%)
S375N	13/52 (25%)	17/44 (39%)
M426L	17/52 (33%)	21/44 (48%)
M434I	5/52 (10%)	4/44 (9%)
M475I	6/52 (12%)	5/44 (11%)
Με EN RAS και με αναλογία πολλαπλάσιου μεταβολής IC ₅₀ τεμσαβίρης > 3 φορές ^{β,γ}	22/52 (42%)	29/44 (66%)
Χωρίς EN RAS και με αναλογία πολλαπλάσιου μεταβολής IC ₅₀ τεμσαβίρης > 3 φορές ^γ	3/52 (6%)	2/44 (5%)
EN RAPs = Πολυμορφισμοί που σχετίζονται με την αντοχή του φακέλου. EN RAS = Αντικαταστάσεις που σχετίζονται με αντοχή φακέλου. α. Αντικαταστάσεις στις θέσεις: S375, M426, M434, M475. β. Αντικαταστάσεις: S375H, S375M, S375N, M426L, M434I, M475I. γ. Αναλογία πολλαπλάσιας μεταβολής IC ₅₀ τεμσαβίρης >3-φορές κυμαίνεται εκτός της συνήθους διακύμανσης που παρατηρήθηκε στον προσδιορισμό PhenoSense Entry.		

Επιδράσεις στο ηλεκτροκαρδιογράφημα

Σε μία τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό και με δραστικό φάρμακο, διπλά τυφλή, διασταυρούμενη ενδεδεγμένη μελέτη του QT, 60 υγιή άτομα έλαβαν από στόματος εικονικό φάρμακο, φοστεμσαβίρη 1 200 mg άπαξ ημερησίως, φοστεμσαβίρη 2 400 mg δις ημερησίως και μοξιφλοξασίνη 400 mg (δραστικό φάρμακο ελέγχου) με τυχαία σειρά. Η φοστεμσαβίρη χορηγούμενη στη δόση των 1 200 mg άπαξ ημερησίως, δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στο διάστημα QTc καθώς η μέγιστη μέση, χρονικά αντιστοιχισμένη (αμφίπλευρο ανώτατο όριο εμπιστοσύνης 90%) και προσαρμοσμένη ως προς το εικονικό φάρμακο μεταβολή του QTc από την αρχική τιμή βάσει της μεθόδου διόρθωσης Fridericia (QTcF) ήταν 4,3 (6,3) χιλιοστοδευτερόλεπτα (κάτω από το κλινικά σημαντικό όριο των 10 χιλιοστοδευτερόλεπτων). Ωστόσο, η φοστεμσαβίρη χορηγούμενη στη δόση των 2 400 mg δις ημερησίως, για 7 ημέρες συσχετίστηκε με κλινικά σημαντική παράταση του διαστήματος QTc, καθώς η μέγιστη μέση, χρονικά αντιστοιχισμένη (αμφίπλευρο ανώτερο όριο εμπιστοσύνης 90%) και προσαρμοσμένη ως προς το εικονικό φάρμακο μεταβολή του διαστήματος QTcF από την αρχική τιμή ήταν 11,2 (13,3) χιλιοστοδευτερόλεπτα. Η χορήγηση φοστεμσαβίρης 600 mg δις ημερησίως σε σταθεροποιημένη κατάσταση οδήγησε σε μέση C_{max} για τη τεμσαβίρη περίπου κατά 4,2 φορές χαμηλότερη από τη συγκέντρωση της τεμσαβίρης που προβλέπεται ότι θα αυξήσει το διάστημα QTcF κατά 10 χιλιοστοδευτερόλεπτα (βλ. παράγραφο 4.4).

Κλινική αποτελεσματικότητα

Η αποτελεσματικότητα της φοστεμσαβίρης σε πολυθεραπευμένους ενήλικες με λοίμωξη από τον HIV βασίζεται σε δεδομένα από μία Φάσης III, μερικώς τυχαιοποιημένη, διεθνή, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη BRIGHT (205888) που διεξήχθη σε 371 πολυθεραπευμένους συμμετέχοντες με λοίμωξη από τον HIV-1 και αντοχή σε πολλαπλές κατηγορίες φαρμάκων. Όλοι οι συμμετέχοντες έπρεπε να έχουν ιικό φορτίο μεγαλύτερο από ή ίσο με 400 αντίγραφα/ml και ≤2 εναπομένουσες κατηγορίες αντιρετροϊκών (ARV) στην έναρξη της μελέτης λόγω αντοχής, δυσανεξίας, αντενδείξεων ή άλλων ανησυχιών που σχετίζονται με την ασφάλεια.

Στην προκαταρκτική αξιολόγηση, οι συμμετέχοντες από την Τυχαιοποιημένη Κοόρτη είχαν ένα, αλλά όχι περισσότερα από δύο πλήρως δραστικά και διαθέσιμα ARV, τα οποία μπορούσαν να συνδυαστούν στα πλαίσια ενός αποτελεσματικού βασικού σχήματος. 272 συμμετέχοντες έλαβαν τυχαιοποιημένα φοστεμσαβίρη, 600 mg δις ημερησίως (n= 203) ή εικονικό φάρμακο (n= 69), επιπρόσθετα στο τρέχον αποτυγχάνον σχήμα, για 8 ημέρες λειτουργικής μονοθεραπείας. Μετά την Ημέρα 8, οι τυχαιοποιημένοι συμμετέχοντες έλαβαν ανοικτή θεραπεία με φοστεμσαβίρη, 600 mg δις ημερησίως, συν βελτιστοποιημένη βασική θεραπεία (OBT). Η Τυχαιοποιημένη Κοόρτη παρέχει βασικά στοιχεία για την αποτελεσματικότητα της φοστεμσαβίρης.

Στη Μη Τυχαιοποιημένη Κοόρτη, 99 συμμετέχοντες χωρίς πλήρως δραστικούς, εγκεκριμένους ARV διαθέσιμους κατά την προκαταρκτική αξιολόγηση, έλαβαν ανοικτή θεραπεία με φοστεμσαβίρη, 600 mg δις ημερησίως, συν OBT από την Ημέρα 1 και μετά. Επιτρεπόταν η χρήση ερευνητικού φαρμάκου(ων) ως συστατικού της OBT.

Πίνακας 7: Σύνοψη των δημογραφικών στοιχείων και των χαρακτηριστικών αναφοράς στη μελέτη BRIGHT- ITT-E Πληθυσμός

	Τυχαιοποιημένη Κοόρτη			Μη Τυχαιοποιημένη Κοόρτη FTR 600 mg BID (N=99)	ΣΥΝΟΛΟ (N=371)
	Εικονικό φάρμακο ^a (N=69)	FTR 600 mg BID (N=203)	Σύνολο (N=272)		
Φύλο, n (%)					
Άνδρες	57 (83)	143 (70)	200 (74)	89 (90)	289 (78)
Ηλικία (έτη^b)					
Διάμεση	45,0	48,0	48,0	50,0	49,0
≥ 65, n (%)	1(1)	9(4)	10(4)	2(2)	12(3)
Φυλή, n (%)					
Λευκοί	48 (70)	137 (67)	185 (68)	74 (75)	259 (70)
Αρχική τιμή HIV-1 RNA (log₁₀ c/ml)					
Διάμεση τιμή	4,6	4,7	4,7	4,3	4,6
Αρχική τιμή CD4+ (κύτταρα/mm³)					
Διάμεση τιμή	100,0	99,0	99,5	41,0	80,0
Αρχική τιμή CD4+ (κύτταρα/mm³), n (%)					
<20	17 (25)	55 (27)	72 (26)	40 (40)	112 (30)
<200	49(71)	150(73)	199(72)	79(79)	278(75)
Ιστορικό AIDS, n (%)^c					
Ναι	61 (88)	170 (84)	231 (85)	89 (90)	320 (86)
Αριθμός ετών θεραπείας για HIV λοίμωξη, n (%)					
>15	40 (58)	142 (69)	182 (67)	80 (81)	262 (70)
Αριθμός προηγούμενων σχημάτων ART (συμπεριλαμβανομένου του τρέχοντος αποτυγχάνοντος σχήματος) n (%)					
5 ή περισσότερα	57 (83)	169 (83)	226 (83)	90 (91)	316 (85)
Αριθμός πλήρως δραστικών παραγόντων στην αρχική τους OBT n (%)					
0	1 (1)	15 (7)	16 (6)	80 (81)	96 (26)
1	34 (49)	108 (53)	142 (52)	19 (19) ^δ	161 (43)
2	34 (49)	80 (39)	114 (42)	0	114 (31)
Αριθμός συμμετεχόντων με ιστορικό συλλοίμωξης με ηπατίτιδα Β και/ή C					
n (%)	6 (9)	15 (7)	21 (8)	8 (9)	29 (8)

- α. Οι συμμετέχοντες που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου έλαβαν φοστεμσαβίρη 600 mg BID κατά τη διάρκεια της φάσης ανοιχτής θεραπείας.
- β. Η ηλικία συμπληρώνεται με κοντινή προσέγγιση όταν δεν παρέχεται η πλήρης ημερομηνία γέννησης.
- γ. Ιστορικό AIDS = Ναι, εάν ο συμμετέχων έχει ναδίρ CD4+ <200 κύτταρα/mm³ ή εάν η απάντηση στην ερώτηση «Ο συμμετέχων έχει AIDS;» στο CRF Ιστορικού της Νόσου είναι Ναι.
- δ. N=15 (15 %) συμμετέχοντες έλαβαν ibalizumab, που ήταν ένας ερευνητικός παράγοντας κατά την έναρξη της μελέτης BRIGHT

Η ανάλυση του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου, με βάση την προσαρμοσμένη μέση μείωση του HIV-1 RNA από την Ημέρα 1 έως την Ημέρα 8 στην Τυχαιοποιημένη Κοόρτη, κατέδειξε ανωτερότητα της φοστεμσαβίρης έναντι του εικονικού φαρμάκου (μείωση 0,79 έναντι 0,17 log₁₀, αντίστοιχα, p<0,0001, πληθυσμός με πρόθεση θεραπείας που εκτέθηκε στη θεραπεία [ITT-E]) (Πίνακας 8).

Πίνακας 8: Μεταβολή HIV-1 RNA Log₁₀ (αντίγραφα/ml) στο πλάσμα από την Ημέρα 1 έως την Ημέρα 8 (Τυχαιοποιημένη Κοόρτη) στη μελέτη BRIGHTE – Πληθυσμός ITT-E

Τυχαιοποιημένη θεραπεία	n	Προσαρμοσμένη μέση τιμή ^α (95% CI)	Διαφορά ^β (95% CI)	Τιμή p ^γ
Εικονικό φάρμακο	69	-0,166 (-0,326, -0,007)	-	-
Φοστεμσαβίρη 600 mg δις ημερησίως	201 ^δ	-0,791 (-0,885, -0,698)	-0,625 (-0,810, -0,441)	<0,0001

α. Μέση προσαρμοσμένη τιμή με βάση την τιμή log₁₀ HIV-1 RNA την Ημέρα 1.

β. Διαφορά: Φοστεμσαβίρη - Εικονικό φάρμακο.

γ. Μέση τιμή της μεταβολής του ιικού φορτίου από την έναρξη της μελέτης (Φοστεμσαβίρη = Εικονικό φάρμακο).

Σημείωση: τιμή p 0,2082 με βάση τον έλεγχο ομοιογένειας της διακύμανσης του Levene.

δ. Δύο συμμετέχοντες (αμφότεροι στο σκέλος της φοστεμσαβίρης) που είχαν ελλείπουσες τιμές HIV-1 RNA την Ημέρα 1 δεν συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση.

Την Ημέρα 8, το 65% (131/203) και το 46% (93/203) των συμμετεχόντων είχαν μείωση του ιικού φορτίου σε σχέση με την έναρξη της μελέτης > 0,5 log₁₀ c/ml και > 1 log₁₀ c/ml, αντίστοιχα, στην ομάδα της φοστεμσαβίρης, έναντι 19% (13/69) και 10% (7/69) των συμμετεχόντων, αντίστοιχα, στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Με βάση την ανάλυση υποομάδων, οι τυχαιοποιημένοι συμμετέχοντες που έλαβαν φοστεμσαβίρη και είχαν αρχική τιμή HIV-1 RNA >1.000 c/ml πέτυχαν διάμεση μείωση του ιικού φορτίου κατά 1,02 log₁₀ c/ml την Ημέρα 8, έναντι μείωσης κατά 0,00 log₁₀ c/ml στους συμμετέχοντες που έλαβαν τυχαιοποιημένο εικονικό φάρμακο.

Η διάμεση μεταβολή στην τιμή HIV-1 RNA log₁₀ c/ml από την Ημέρα 1 έως την Ημέρα 8 της λειτουργικής μονοθεραπείας με FTR ήταν παρόμοια ανάμεσα στους συμμετέχοντες με ιό υποτύπου B και ιό υποτύπου μη B (F1, BF1 και C). Παρατηρήθηκε μειωμένη διάμεση ανταπόκριση την Ημέρα 8 στους υποτύπους A1 (n=2) και AE (n=1), αλλά το μέγεθος δείγματος ήταν περιορισμένο (Πίνακας 9).

Πίνακας 9: Μεταβολή στο HIV-1 RNA (log₁₀ c/ml) από την Ημέρα 1 έως την Ημέρα 8 με βάση τον υποτύπο του HIV στην έναρξη της μελέτης

Τυχαιοποιημένη Κοόρτη FTR 600 mg BID (N=203)								
Μεταβολή του HIV-1 RNA στο πλάσμα (log ₁₀ αντίγραφα/ml) από την Ημέρα 1 έως την Ημέρα 8								
Υποτύπος HIV στην έναρξη της μελέτης	n	Μέση τιμή	SD	Διάμεση τιμή	Q1	Q3	Min.	Max.
n	199 ^α	-0,815	0,7164	-0,877	-1,324	-0,317	-2,70	1,25
B	159 ^α	-0,836	0,7173	-0,923	-1,360	-0,321	-2,70	1,25
F1	14	-0,770	0,6478	-0,760	-1,287	-0,417	-1,61	0,28
BF1	10	-0,780	0,5515	-0,873	-1,074	-0,284	-1,75	-0,01
C	6	-0,888	0,6861	-0,823	-1,155	-0,558	-2,02	0,05
A1	2	-0,095	0,3155	-0,095	-0,318	0,128	-0,32	0,13
AE	1	0,473		0,473	0,473	0,473	0,47	0,47
Άλλο ^β	7	-0,787	1,0674	-1,082	-1,529	-0,034	-2,11	1,16

Σημείωση: Ο όρος μονοθεραπεία FTR αναφέρεται στη λειτουργική μονοθεραπεία κατά την οποία χορηγείται FTR μαζί με μία βασική ARV θεραπεία που αποτυγχάνει.

α. Αριθμός συμμετεχόντων με διαθέσιμα δεδομένα για την Ημέρα 1 και την Ημέρα 8

β. Το «Άλλο» περιλαμβάνει (n): Δεν ήταν δυνατό να αναλυθεί/Δεν αναφέρθηκε (1), G (2), Ανασυνδυασμένος ιός/Μεικτοί τύποι (4).

Οι ιολογικές εκβάσεις με βάση την ανάλυση ITT-E Snapshot τις Εβδομάδες 24, 48 και 96 παρουσιάζονται στους Πίνακες 10 και 11 για την Τυχαιοποιημένη Κοόρτη και τη Μη Τυχαιοποιημένη Κοόρτη, αντίστοιχα.

Πίνακας 10: Ιολογικές εκβάσεις (HIV-1 RNA <40 αντίγραφα/ml) τις Εβδομάδες 24, 48 και 96 με Φοστεμσαβίρη (600 mg δις ημερησίως) συν βελτιστοποιημένη βασική θεραπεία (Τυχαιοποιημένη Κοόρτη) στη μελέτη BRIGHTE (πληθυσμός ITT-E, αλγόριθμος Snapshot)

	Φοστεμσαβίρη 600 mg δις ημερησίως		
	Εβδομάδα 24 (N = 272)	Εβδομάδα 48 (N = 272)	Εβδομάδα 96 (N = 272)
HIV-1 RNA <40 αντίγραφα/ml	53%	54%	60%
HIV-1 RNA ≥40 αντίγραφα/ml	40%	38%	30%
Δεδομένα στο χρονικό περιθώριο που δεν είναι <40 αντίγραφα/ml	32%	26%	12%
Διακοπή λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας	<1%	2%	4%
Διακοπή για άλλους λόγους χωρίς να έχει επιτευχθεί καταστολή	1%	3%	6%
Αλλαγή στο σχήμα ART	6%	7%	8%
Χωρίς ιολογικά δεδομένα	7%	8%	10%
Λόγοι			
Διακοπή της συμμετοχής στη μελέτη/του φαρμάκου της μελέτης λόγω ανεπιθύμητου συμβάματος ή θανάτου	4%	5%	6%
Διακοπή της συμμετοχής στη μελέτη/του φαρμάκου της μελέτης για άλλους λόγους	2%	3%	3%
Ελλειπή δεδομένα κατά τη διάρκεια του χρονικού περιθωρίου αλλά ο ασθενής παραμένει στη μελέτη	1%	<1%	2%
HIV-1 RNA <40 αντίγραφα/ml με βάση τις αρχικές συμμεταβλητές n/N (%)			
Αρχικό ιικό φορτίο στο πλάσμα (αντίγραφα/ml)			
<100.000	116 / 192 (60%)	118 / 192 (61%)	124 / 192 (65%)
≥100.000	28 / 80 (35%)	28 / 80 (35%)	39 / 80 (49%)
Αρχική τιμή CD4+ (κύτταρα/ mm³)			
<20	23 / 72 (32%)	25 / 72 (35%)	33 / 72 (46%)
20 έως <50	12 / 25 (48%)	12 / 25 (48%)	14 / 25 (56%)
50 έως <200	59 / 102 (58%)	59 / 102 (58%)	62 / 102 (61%)
≥200	50 / 73 (68%)	50 / 73 (68%)	54 / 73 (74%)
Αριθμός πλήρως δραστικών και διαθέσιμων κατηγοριών αντιρετροϊκών (ARV) στην αρχική OBT			
0*	5 / 16 (31%)	5 / 16 (31%)	3 / 16 (19%)
1	80 / 142 (56%)	82 / 142 (58%)	92 / 142 (65%)
2	59 / 114 (52%)	59 / 114 (52%)	68 / 114 (60%)
Ανταπόκριση με βάση την DTG ως συστατικό της OBT			
DTG	129/229 (56%)	127/229 (55%)	146/229 (64%)
DTG (άπαξ ημερησίως)	35/58 (60%)	34/58 (59%)	40/58 (69%)
DTG (δισ ημερησίως)	94/171 (55%)	93/171 (54%)	106/171 (62%)
Χωρίς DTG	15/43 (35%)	19/43 (44%)	17/43 (40%)

	Φοστεμσαβίρη 600 mg δις ημερησίως		
	Εβδομάδα 24 (N = 272)	Εβδομάδα 48 (N = 272)	Εβδομάδα 96 (N = 272)
Ανταπόκριση ανά DTG και DRV ως συστατικό της OBT			
DTG και DRV	68/117 (58%)	60/117 (51%)	75/117 (64%)
Με DTG, χωρίς DRV	61/112 (54%)	67/112 (60%)	71/112 (63%)
Χωρίς DTG, με DRV	5/17 (29%)	8/17 (47%)	8/17 (47%)
Χωρίς DTG, χωρίς DRV	10/26 (38%)	11/26 (42%)	9/26 (35%)
Φύλο			
Άνδρες	104 / 200 (52%)	102 / 200 (51%)	118 / 200 (59%)
Γυναίκες	40 / 72 (56%)	44 / 72 (61%)	45 / 72 (63%)
Φυλή			
Λευκοί	90 / 185 (49%)	92 / 185 (50%)	103 / 185 (56%)
Μαύροι ή Αφροαμερικανοί/Άλλο	54 / 87 (62%)	54 / 87 (62%)	60 / 87 (69%)
Ηλικία (έτη)			
<50	81 / 162 (50%)	81 / 162 (50%)	96 / 162 (59%)
≥ 50	63 / 110 (57%)	65 / 110 (59%)	67 / 110 (61%)

N = Αριθμός συμμετεχόντων στην Τυχαιοποιημένη Κοόρτη.

OBT = Βελτιστοποιημένη βασική θεραπεία. DRV= Νταρουναβίρη, DTG = Ντολουτεγκραβίρη

* Συμπεριλαμβάνονται συμμετέχοντες οι οποίοι δεν ξεκίνησαν ποτέ OBT, τοποθετήθηκαν εσφαλμένα στην Τυχαιοποιημένη Κοόρτη ή είχαν έναν ή περισσότερους δραστικούς ARV παράγοντες διαθέσιμους κατά την προκαταρκτική αξιολόγηση αλλά δεν τους χρησιμοποίησαν στο πλαίσιο της αρχικής OBT.

Στην Τυχαιοποιημένη Κοόρτη, ιικό φορτίο <200 HIV-1 RNA αντίγραφα/ml επιτεύχθηκε σε 68%, 69% και 64% των συμμετεχόντων τις Εβδομάδες 24, 48 και 96, αντίστοιχα. Σε αυτά τα χρονικά σημεία, το ποσοστό των συμμετεχόντων με ιικό φορτίο <400 HIV-1 RNA αντίγραφα/ml ήταν 75%, 70% και 64%, αντίστοιχα (ITT-E, αλγόριθμος Snapshot). Οι μέσες μεταβολές στον αριθμό των CD4+ T-κυττάρων από την έναρξη εξακολούθησαν να αυξάνονται συν τω χρόνω (δηλ., 90 κύτταρα/mm³ την Εβδομάδα 24, 139 κύτταρα/mm³ την Εβδομάδα 48 και 205 κύτταρα/mm³ την Εβδομάδα 96). Με βάση μία υποανάλυση στην Τυχαιοποιημένη Κοόρτη, οι συμμετέχοντες με τους πιο χαμηλούς αρχικούς αριθμούς CD4+ T-κυττάρων (<20 κύτταρα/mm³) είχαν παρόμοια αύξηση του αριθμού των CD4+ T-κυττάρων συν τω χρόνω, σε σύγκριση με τους συμμετέχοντες με τους πιο αρχικούς υψηλούς αριθμούς CD4+ T-κυττάρων (>50, >100, >200 κύτταρα/mm³).

Πίνακας 11: Ιολογικές εκβάσεις (HIV-1 RNA <40 αντίγραφα/ml) τις Εβδομάδες 24, 48 και 96 με Φοστεμσαβίρη (600 mg δις ημερησίως) συν βελτιστοποιημένη βασική θεραπεία (Μη Τυχαιοποιημένη Κοόρτη) στη μελέτη BRIGHTE (πληθυσμός ITT-E, αλγόριθμος Snapshot)

	Φοστεμσαβίρη 600 mg δις ημερησίως		
	Εβδομάδα 24 (N = 99)	Εβδομάδα 48 (N = 99)	Εβδομάδα 96 (N = 99)
HIV-1 RNA <40 αντίγραφα/ml	37%	38%	37%
HIV-1 RNA ≥40 αντίγραφα/ml	55%	53%	43%
Δεδομένα στο χρονικό περιθώριο που δεν είναι <40 αντίγραφα/ml	44%	33%	15%
Διακοπή λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας	0%	2%	3%
Διακοπή για άλλους λόγους χωρίς να έχει επιτευχθεί καταστολή	2%	3%	6%
Αλλαγή στο σχήμα ART	8%	14%	19%
Χωρίς ιολογικά δεδομένα	8%	9%	19%
Λόγοι			
Διακοπή της συμμετοχής στη μελέτη/του φαρμάκου της μελέτης λόγω ανεπιθύμητου συμβάντος ή θανάτου	4%	7%	14%
Διακοπή της συμμετοχής στη μελέτη/του φαρμάκου της μελέτης για άλλους λόγους	0%	2%	4%
Ελλιπή δεδομένα κατά τη διάρκεια του χρονικού περιθωρίου αλλά ο ασθενής παραμένει στη μελέτη	4%	0%	1%

Στη Μη Τυχαιοποιημένη Κοόρτη (συμμετέχοντες χωρίς πλήρως δραστικούς και εγκεκριμένους ARV διαθέσιμους κατά την προκαταρκτική αξιολόγηση), το ποσοστό των συμμετεχόντων με HIV-1 RNA <200 αντίγραφα/ml ήταν 42%, 43% και 39% και το ποσοστό των συμμετεχόντων με HIV-1 RNA <400 αντίγραφα/ml ήταν 44%, 44% και 40%, τις Εβδομάδες 24, 48 και 96, αντίστοιχα (ITT-E, αλγόριθμος Snapshot). Οι μέσες μεταβολές στον αριθμό των CD4+ κυττάρων από την έναρξη της μελέτης αυξήθηκαν συν τω χρόνω: 41 κύτταρα/mm³ την Εβδομάδα 24, 64 κύτταρα/mm³ την Εβδομάδα 48 και 119 κύτταρα/mm³ την Εβδομάδα 96.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών του Rukobia σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη λοίμωξη από HIV (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική της τεμσαβίρης μετά τη χορήγηση φοστεμσαβίρης είναι παρόμοια ανάμεσα σε υγιή άτομα και άτομα με λοίμωξη από τον HIV-1. Σε άτομα με λοίμωξη από τον HIV-1, η διακύμανση μεταξύ των ατόμων (%CV) όσον αφορά την C_{max} στο πλάσμα και την AUC της τεμσαβίρης κυμαινόταν από 20,5 έως 63% και η C_t από 20 έως 165%. Η διακύμανση μεταξύ των ατόμων αναφορικά με την από στόματος κάθαρση και τον από στόματος κεντρικό όγκο κατανομής που εκτιμήθηκαν μέσω ανάλυσης φαρμακοκινητικής πληθυσμού υγιών συμμετεχόντων από επιλεγμένες μελέτες Φάσης I και ασθενών με λοίμωξη από τον HIV-1, ήταν 43% και 48%, αντίστοιχα.

Απορρόφηση

Η φοστεμσαβίρη είναι ένα προφάρμακο το οποίο μεταβολίζεται σε τεμσαβίρη από την αλκαλική φωσφατάση στην επιφάνεια του αυλού του λεπτού εντέρου και, γενικά, δεν είναι ανιχνεύσιμο στο πλάσμα μετά τη χορήγηση από στόματος. Το δραστικό τμήμα, της τεμσαβίρης, απορροφάται άμεσα με διάμεσο χρονικό διάστημα έως την επίτευξη των μέγιστων συγκεντρώσεων στο πλάσμα (T_{max}) 2 ώρες μετά τη δόση (σε κατάσταση νηστείας). Η τεμσαβίρη απορροφάται στο λεπτό έντερο και στο τυφλό/εγγύς ανιόν κόλον.

Οι παράμετροι φαρμακοκινητικής μετά από πολλαπλές από του στόματος δόσεις φοστεμσαβίρης 600 mg δις ημερησίως σε ενήλικες με λοίμωξη από τον HIV-1 παρουσιάζονται στον Πίνακα 12.

Πίνακας 12: Παράμετροι φαρμακοκινητικής πολλαπλών δόσεων του Temsavir μετά τη χορήγηση Φοστεμσαβίρη 600 mg δις ημερησίως από στόματος

Παράμετροι φαρμακοκινητικής	Γεωμετρική μέση τιμή (CV%) ^a
C_{max} (μg/ml)	1,77 (39,9)
AUC (μg·hr/ml)	12,90 (46,4)
C_{12} (μg/ml)	0.478 (81,5)

α. Βάσει αναλύσεων φαρμακοκινητικής πληθυσμού με ή χωρίς τροφή, σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα.

CV = Συντελεστής διακύμανσης.

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της τεμσαβίρης ήταν 26,9% μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσης φοστεμσαβίρης 600 mg από στόματος.

Επίδραση της τροφής

Η βιοδιαθεσιμότητα (AUC) της τεμσαβίρης δεν επηρεάστηκε από ένα συνηθισμένο γεύμα (περίπου 423 kcal, 36% λιπαρά) αλλά αυξήθηκε κατά 81% με ένα γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά (περίπου 985 kcal, 60% λιπαρά) και αυτό δεν θεωρείται κλινικά σημαντικό. Ανεξάρτητα από την περιεκτικότητα σε θερμίδες και λιπαρά, η τροφή δεν είχε επίδραση στην C_{max} της τεμσαβίρης στο πλάσμα.

Κατανομή

Η τεμσαβίρη συνδέεται σε ποσοστό περίπου 88% με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος σύμφωνα με δεδομένα *in vivo*. Η λευκωματίνη του ανθρώπινου ορού είναι ο σημαντικότερος παράγοντας που συμβάλλει στη σύνδεση με πρωτεΐνες του πλάσματος στον άνθρωπο. Ο όγκος κατανομής της τεμσαβίρης σε σταθεροποιημένη κατάσταση (V_{ss}) μετά από ενδοφλέβια χορήγηση εκτιμάται σε 29,5 l. Ο λόγος των C_{max} αίματος/πλάσματος του συνολικού ραδιενεργού άνθρακα ήταν περίπου 0,74, που υποδηλώνει ελάχιστη συσχέτιση της τεμσαβίρης ή των μεταβολιτών του με τα ερυθρά αιμοσφαίρια. Το ελεύθερο κλάσμα της τεμσαβίρης στο πλάσμα ήταν περίπου 12 έως 18% σε υγιή άτομα, 23% σε άτομα με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία και 19% σε άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και 12% σε ασθενείς με λοίμωξη από τον HIV-1.

Βιομετασχηματισμός

In vivo, η τεμσαβίρη μεταβολίζεται κυρίως μέσω υδρόλυσης με εστεράσες (36,1% της χορηγούμενης δόσης) και δευτερευόντως μέσω εξαρτώμενων από το CYP3A4 οξειδωτικών οδών (21,2% της χορηγούμενης δόσης). Άλλοι μεταβολίτες μη-CYP3A4 αντιστοιχούν στο 7,2% της χορηγούμενης δόσης. Η γλυκουρονιδίωση αποτελεί ελάχισονα μεταβολική οδό (<1% της χορηγούμενης δόσης).

Η τεμσαβίρη μεταβολίζεται εκτενώς και αυτό εξηγεί το γεγονός ότι μόνο το 3% της χορηγούμενης δόσης ανακτάται στα ανθρώπινα ούρα και κόπρανα. Η τεμσαβίρη βιομετασχηματίζεται σε δύο

κυρίαρχους κυκλοφορούντες ανενεργούς μεταβολίτες, τον BMS-646915 (προϊόν υδρόλυσης) και τον BMS-930644 (προϊόν N-απαλκυλίωσης).

Αλληλεπιδράσεις

Δεν αναμένονται σημαντικές αλληλεπιδράσεις όταν η φοστεμσαβίρη συγχωρηγείται με υποστρώματα CYP, γλυκουρονοσυλτρανσφεράσες της διφωσφορικής ουριδίνης (UGT), P-gp, πρωτεΐνη αντίστασης σε πολλαπλά φάρμακα (MRP)2, αντλία εξαγωγής χολικών αλάτων (BSEP), πολυπεπτίδιο συμμεταφοράς ταυροχολικού νατρίου (NTCP), OAT1, OAT3, μεταφορείς οργανικών κατιόντων (OCT)1 και OCT2 με βάση *in vitro* και κλινικά δεδομένα φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων. Με βάση *in vitro* δεδομένα, η τεμσαβίρη και οι δύο μεταβολίτες του (BMS-646915 και BMS-930644) ανέστειλαν την πρωτεΐνη εξώθησης πολλαπλών φαρμάκων και τοξινών (MATE)1/2K. Αυτή η αλληλεπίδραση είναι απίθανο να έχει κλινική σημασία.

Αποβολή

Η τεμσαβίρη έχει χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 11 ώρες. Η κάθαρση της τεμσαβίρης από το πλάσμα μετά από ενδοφλέβια χορήγηση ήταν 17,9 l/hr και η φαινόμενη κάθαρση (CL/F) μετά τη χορήγηση από στόματος ήταν 66,4 l/hr. Μετά την από στόματος χορήγηση εφάπαξ δόσης 300 mg σημασμένου με ¹⁴C φοστεμσαβίρη σε μία μελέτη ισοζυγίου μάζας στον άνθρωπο, το 51% και το 33% της ραδιενέργειας ανακτήθηκε στα ούρα και στα κόπρανα, αντίστοιχα. Με βάση την περιορισμένη συλλογή χολής σε αυτή τη μελέτη (3 έως 8 ώρες μετά τη δόση), η χολική κάθαρση αντιπροσώπευε το 5% της ραδιενεργής δόσης, γεγονός που υποδηλώνει ότι ένα μέρος της απέκκρισης στα κόπρανα προέρχεται από χολική απέκκριση.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Μετά από εφάπαξ και επαναλαμβανόμενη χορήγηση δισκίων φοστεμσαβίρης ER, οι αυξήσεις της έκθεσης στη τεμσαβίρη στο πλάσμα (C_{max} και AUC) φάνηκε ότι ήταν ανάλογες της δόσης ή ελαφρώς μεγαλύτερες από ανάλογες της δόσης, σε άτομα με λοίμωξη από τον HIV-1.

Ειδικοί πληθυσμοί ασθενών

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική της τεμσαβίρης δεν έχει αξιολογηθεί σε παιδιά και έφηβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Ηλικιωμένοι

Η ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού της τεμσαβίρης με χρήση δεδομένων από ενήλικες με λοίμωξη από HIV-1 έδειξε ότι δεν υπάρχει κλινικά σημαντική επίδραση της ηλικίας στην έκθεση στη τεμσαβίρη.

Τα δεδομένα φαρμακοκινητικής για τη τεμσαβίρη σε άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών είναι περιορισμένα. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς ενδέχεται να είναι περισσότερο επιρρεπείς σε φαρμακοεπαγόμενη παράταση του διαστήματος QT (βλ. παράγραφο 4.4).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η επίδραση της νεφρικής δυσλειτουργίας στην έκθεση στη τεμσαβίρη μετά από εφάπαξ δόση 600 mg φοστεμσαβίρης αξιολογήθηκε σε μία ανοιχτή μελέτη που διεξήχθη σε 30 ενήλικες με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, και ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, καθώς και σε άτομα με ESRD που υποβάλλονταν σε αιμοδιύλιση (n=6 ανά ομάδα). Βάσει της κάθαρσης κρεατινίνης (CLcr), ως εξής: $60 \leq CLcr \leq 89$ (ήπια), $30 \leq CLcr < 60$ (μέτρια), $CLcr < 30$ (σοβαρή και ESRD υπό αιμοδιύλιση) ml/min, δεν παρατηρήθηκε κλινικά σχετική επίδραση της νεφρικής δυσλειτουργίας στις παραμέτρους φαρμακοκινητικής (C_{max} και AUC) της τεμσαβίρης (ολική και μη συζευγμένη). Το μέσο ελεύθερο κλάσμα (fu) TMR για την ομάδα σοβαρής νεφρικής δυσλειτουργίας ήταν περίπου 58% υψηλότερο σε σύγκριση με την ομάδα φυσιολογικής νεφρικής λειτουργίας. Το μοντέλο παλινδρόμησης που προέβλεπε ο μέσος όρος αυξήσεων στο πλάσμα TMR (μη δεσμευμένο κλάσμα)

$C_{\max}$ και AUC ήταν $\leq 15\%$ και για AUC $\leq 30\%$ για τις ήπιες, μέτριες και σοβαρές ομάδες RI. Το $C_{\max}$ (δεσμευμένο και μη δεσμευμένο) ήταν χαμηλότερο από το όριο $C_{\max}$ μιας κατά προσέγγιση 4,2 φορές αύξησης (7500 ng/ml) που καθορίστηκε με βάση την απόκριση έκθεσης στην τεμσαβίρη. Η τεμσαβίρη δεν αποβλήθηκε άμεσα με αιμοδιύλιση, με περίπου 12,3% της χορηγούμενης δόσης να απομακρύνεται κατά τη διάρκεια της 4ωρης συνεδρίας αιμοδιύλισης. Η έναρξη αιμοδιύλισης 4 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης της τεμσαβίρης συσχετίστηκε με μέση αύξηση 46% της συνολικής $C_{\max}$ της τεμσαβίρης στο πλάσμα και μέση μείωση 11% της AUC σε σχέση με τη φαρμακοκινητική χωρίς αιμοδιύλιση.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η επίδραση της ηπατικής δυσλειτουργίας στην έκθεση στη τεμσαβίρη μετά από εφάπαξ δόση 600 mg φοστεμσαβίρης αξιολογήθηκε σε μία ανοιχτή μελέτη που διεξήχθη σε 30 ενήλικες με φυσιολογική ηπατική λειτουργία (n=12) και ήπια (Βαθμολογία A κατά Child-Pugh, n=6), μέτρια (Βαθμολογία B κατά Child-Pugh, n=6) και σοβαρή (Βαθμολογία C κατά Child-Pugh, n=6) ηπατική δυσλειτουργία. Σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, η μη συζευγμένη και η ολική $C_{\max}$ και AUC με αυξημένη έκθεση ήταν κατά 1,2 έως 2,2 φορές μεγαλύτερες. Ωστόσο, τα ανώτερα όρια του αμφίπλευρου 90% CI για την επίδραση της ηπατικής δυσλειτουργίας στην $C_{\max}$ του ολικού και του μη συζευγμένης τεμσαβίρης στο πλάσμα ήταν χαμηλότερη από την κατώτατη τιμή $C_{\max}$ κατά προσέγγιση 4,2 φορές αύξησης (7500 ng/ml) που έχει τεκμηριωθεί με βάση τη σχέση έκθεσης-ανταπόκρισης για τη τεμσαβίρη (βλ. παράγραφο 5.1- Επιδράσεις στο ηλεκτροκαρδιογράφημα).

Φύλο

Οι αναλύσεις φαρμακοκινητικής πληθυσμού δεν έδειξαν κλινικά σημαντική επίδραση του φύλου στην έκθεση στη τεμσαβίρη. Από τα 764 άτομα που συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση, 216 (28%) ήταν γυναίκες.

Φυλή

Οι αναλύσεις φαρμακοκινητικής πληθυσμού δεν έδειξαν κλινικά σημαντική επίδραση της φυλής στην έκθεση στη τεμσαβίρη.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Καρκινογένεση και μεταλλαξιογένεση

Η φοστεμσαβίρη και η τεμσαβίρη δεν ήταν μεταλλαξιογόνα ή κλαστογόνα χρησιμοποιώντας *in vitro* δοκιμασίες σε βακτήρια και καλλιέργειες κυττάρων θηλαστικών καθώς και σε μία *in vivo* μικροπυρηνική δοκιμασία σε αρουραίους. Η φοστεμσαβίρη δεν ήταν καρκινογόνος σε μακροχρόνιες μελέτες σε ποντικούς και αρουραίους μέσω χορήγησης από στόματος με καθετήρα για διάστημα 26 και 100 εβδομάδων, αντίστοιχα.

Αναπαραγωγική τοξικότητα

Σε αρουραίους, η γονιμότητα των αρσενικών δεν επηρεάστηκε με εκθέσεις στο TMR έως και 125 φορές πάνω από την έκθεση του ανθρώπου στην RHD, παρά την τοξικότητα στους όρχεις και την επιδιδυμίδα. Η γονιμότητα των θηλυκών και τα πρώτα στάδια της κύησης επίσης δεν επηρεάστηκαν δυσμενώς με εκθέσεις έως και 186 φορές πάνω από την έκθεση του ανθρώπου στην RHD. Παρότι η εμβρυϊκή έκθεση καταδείχθηκε σε μία ξεχωριστή μελέτη κατανομής σε κυοφορούντες αρουραίους με από στόματος χορήγηση ^{14}C -FTR, δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στην εμβρυϊκή ανάπτυξη σε αυτά τα είδη με εκθέσεις έως και 200 φορές πάνω από την έκθεση του ανθρώπου στην RHD. Η εμβρυϊκή ανάπτυξη σε κουνέλια επίσης δεν επηρεάστηκε με εκθέσεις έως και 30 φορές πάνω από την έκθεση του ανθρώπου στην RHD. Η προγεννητική και μεταγεννητική ανάπτυξη, συμπεριλαμβανομένης της επίτευξης της εφηβείας και της μαθησιακής μνήμης των απογόνων, δεν επηρεάστηκαν σε αρουραίους με εκθέσεις έως και 50 φορές πάνω από την έκθεση του ανθρώπου στην RHD. Με μητρική έκθεση που είναι 130 φορές πάνω από την ανθρώπινη AUC στην RHD, παρατηρήθηκε μειωμένη μεταγεννητική βιωσιμότητα των απογόνων που οφείλεται πιθανώς στην αυξημένη έκθεση στο TMR κατά τη γαλουχία. Το TMR είναι παρόν στο γάλα των αρουραίων που θηλάζουν και στο αίμα των νεογνώντων αρουραίων που εκτέθηκαν μέσω της γαλουχίας.

Τοξικότητα επαναλαμβανόμενων δόσεων

Η φοστεμσαβίρη έχει αξιολογηθεί σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε αρουραίους (έως 26 εβδομάδες) και σε σκύλους (έως 39 εβδομάδες). Μελέτες καρδιαγγειακής τηλεμετρίας έδειξαν ότι το FTR και το TMR παρέτειναν ελάχιστα το διάστημα QT σε σκύλους (περίπου 8 έως 18 msec) σε συγκεντρώσεις TMR στο πλάσμα $>2 \times \text{RHD } C_{\max}$. Τα κύρια ευρήματα ήταν τοξικότητα στους όρχεις (εκφύλιση του επιθηλίου των σπερματικών πόρων, μειώσεις στην κινητικότητα και μορφολογικές αλλοιώσεις του σπέρματος), νεφρική τοξικότητα (μειώσεις του pH ούρων, διαστολή των νεφρικών σωληναρίων, αύξηση του βάρους του νεφρού και του όγκου των ούρων), επινεφριδιακή τοξικότητα (αγγειεκτασία, αυξημένο μέγεθος και βάρος αδένων) και ηπατική τοξικότητα (εναποθέσεις χολικών χρωστικών ουσιών στους ηπατικούς καναλίσκους και εναποθέσεις χρωστικών ουσιών λιποφουσκίνης στα κύτταρα Kupffer). Αυτά τα ευρήματα παρατηρήθηκαν μόνο σε αρουραίους (με συστηματικές εκθέσεις ≥ 30 φορές πάνω από την κλινική έκθεση στον άνθρωπο στα 600 mg δις ημερησίως με βάση την AUC), εκτός από την ηπατική τοξικότητα που αναφέρθηκε σε σκύλους (με πολλαπλάσιο έκθεσης ≥ 3). Οι περισσότερες από αυτές τις επιδράσεις ήταν εξαρτώμενες από τη διάρκεια και αναστρέψιμες με διακοπή της θεραπείας.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας του δισκίου

Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη
Υπρομελλόζη
Κολλοειδές άνυδρο οξείδιο του πυριτίου
Μαγνήσιο στεατικό

Επικάλυψη του δισκίου

Πολυβινυλαικόλη
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350
Τάλκης
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Λευκές φιάλες από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE) με βιδωτά καπάκια ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο, σφραγισμένες μέσω θερμικής επαγωγής με μεμβράνη επενδεδυμένη με πολυαιθυλένιο. Κάθε συσκευασία περιλαμβάνει μία ή τρεις φιάλες που η κάθε μία περιέχει 60 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/20/1518/001

EU/1/20/1518/002

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 04 Φεβρουαρίου 2021

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

GlaxoSmithKline Manufacturing S.P.A
Strada Provinciale Asolana, 90
San Polo di Torrile
Parma, 43056
Ιταλία

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. Παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους/κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

Rukobia 600 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
φοστεμσαβίρη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει fostemsavir tromethamine που ισοδυναμεί με 600 mg φοστεμσαβίρης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
60 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

180 (3 φιάλες των 60) δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/20/1518/001
EU/1/20/1518/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

rukobia

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

Rukobia 600 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
φοστεμσαβίρη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει fostemsavir tromethamine που ισοδυναμεί με 600 mg φοστεμσαβίρης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

60 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ
ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ
ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ViiV Healthcare BV

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/20/1518/001

EU/1/20/1518/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE****17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)****18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Rukobia 600 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης φοστεμσαβίρη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Rukobia και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Rukobia
3. Πώς να πάρετε το Rukobia
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Rukobia
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Rukobia και ποια είναι η χρήση του

Το Rukobia περιέχει φοστεμσαβίρη και είναι ένας τύπος φαρμάκου κατά του HIV (αντιρετροϊκό) που είναι γνωστό ως *αναστολέας πρόσδεσης* (AI). Δρα μέσω πρόσδεσης στον ιό και εν συνεχεία αποτρέποντάς τον να εισέλθει στα κύτταρα του αίματος.

Το Rukobia χρησιμοποιείται μαζί με άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα (*συνδυασμένη θεραπεία*), για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από τον HIV σε ενήλικες που έχουν περιορισμένες θεραπευτικές επιλογές (άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα δεν είναι επαρκώς αποτελεσματικά ή δεν είναι κατάλληλα).

Το Rukobia δεν θεραπεύει τη λοίμωξη από τον HIV, αλλά μειώνει την ποσότητα του ιού στον οργανισμό σας και τη διατηρεί σε χαμηλό επίπεδο. Δεδομένου ότι ο HIV μειώνει τον αριθμό των CD4 κυττάρων στον οργανισμό σας, η διατήρηση του HIV σε χαμηλό επίπεδο αυξάνει επίσης τον αριθμό των CD4 κυττάρων στο αίμα σας. Τα CD4 κύτταρα είναι ένα τύπος λευκών αιμοσφαιρίων που είναι σημαντικά καθώς βοηθούν τον οργανισμό σας να καταπολεμά τις λοιμώξεις.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Rukobia

Μην πάρετε το Rukobia

- σε περίπτωση **αλλεργίας στη φοστεμσαβίρη** ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- εάν λαμβάνετε οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα:
 - **καρβαμαζεπίνη ή φαινυτοΐνη** (χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της **επιληψίας** και για την πρόληψη των επιληπτικών κρίσεων)
 - **μιτοτάνη** (για την αντιμετώπιση αρκετών τύπων **καρκίνου**)
 - **ενζαλουταμίδη** (για την αντιμετώπιση του **καρκίνου του προστάτη**)

- ο **ριφαμπικίνη** (για τη θεραπεία ορισμένων **βακτηριακών λοιμώξεων**, όπως η **φυματίωση**)
- ο **προϊόντα που περιέχουν υπερικό το διάτρητον (*Hypericum perforatum*)** (ένα φυτικό προϊόν για την **κατάθλιψη**)

➔ **Αν νομίζετε ότι οποιοδήποτε από αυτά ισχύει για εσάς, μην πάρετε το Rukobia μέχρι να συμβουλευθείτε το γιατρό σας.**

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Καταστάσεις για τις οποίες πρέπει να επαγρυπνείτε

Ορισμένα άτομα που παίρνουν φάρμακα για τη λοίμωξη από τον HIV εμφανίζουν άλλες καταστάσεις, οι οποίες μπορεί να είναι σοβαρές. Σε αυτές περιλαμβάνονται:

- **λοιμώξεις και φλεγμονή**
- **πόνος στις αρθρώσεις, δυσκαμψία και προβλήματα στα οστά**

Πρέπει να γνωρίζετε ποια είναι τα σημαντικά σημεία και συμπτώματα για τα οποία θα πρέπει να επαγρυπνείτε όσο παίρνετε το Rukobia.

➔ **Βλ. επίσης παράγραφο 4 του παρόντος φύλλου οδηγιών χρήσης.**

Πριν πάρετε το Rukobia ο γιατρός σας πρέπει να γνωρίζει

- αν έχετε ή είχατε **καρδιακά προβλήματα** ή αν παρατηρείτε ασυνήθιστες αλλαγές στον καρδιακό παλμό (όπως ταχυκαρδία ή βραδυκαρδία). Το Rukobia μπορεί να επηρεάσει τον καρδιακό ρυθμό.
- εάν έχετε ή είχατε **ηπατική νόσο**, συμπεριλαμβανομένης της ηπατίτιδας B ή της ηπατίτιδας C.

➔ **Ενημερώστε τον γιατρό σας** εάν αυτό ισχύει για εσάς. Μπορεί να χρειαστείτε επιπλέον εξετάσεις, συμπεριλαμβανομένων των αιματολογικών εξετάσεων, για όσο διάστημα λαμβάνετε τα φάρμακά σας.

Θα χρειαστεί να κάνετε τακτικά εξετάσεις αίματος

Για όσο καιρό παίρνετε το Rukobia, ο γιατρός σας θα κανονίσει τακτικές εξετάσεις αίματος για να μετρήσει την ποσότητα του HIV στο αίμα σας και να ελέγξει για ανεπιθύμητες ενέργειες. Υπάρχουν περισσότερες πληροφορίες σχετικά με αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες στην **παράγραφο 4** αυτού του φύλλου οδηγιών χρήσης.

Διατηρείτε τακτική επικοινωνία με τον γιατρό σας

Το Rukobia βοηθά στον έλεγχο της κατάστασής σας, αλλά δε θεραπεύει τη λοίμωξη από τον HIV. Πρέπει να το λαμβάνετε καθημερινά για να εμποδίσετε την επιδείνωση της νόσου σας. Επειδή το Rukobia δεν θεραπεύει τη λοίμωξη από τον HIV, εξακολουθεί να υπάρχει το ενδεχόμενο να εμφανίσετε άλλες λοιμώξεις και νόσους που σχετίζονται με τη λοίμωξη από τον HIV.

➔ **Να είστε σε επικοινωνία με τον γιατρό σας και μη διακόψετε τη λήψη του Rukobia χωρίς τη συμβουλή του γιατρού σας.**

Παιδιά και έφηβοι

Το Rukobia δεν συνιστάται για άτομα ηλικίας κάτω των 18 ετών, διότι δεν έχει μελετηθεί σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και Rukobia

Ενημερώστε τον γιατρό σας ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να αρχίσετε να παίρνετε νέα φάρμακα.

Το Rukobia δεν πρέπει να χορηγείται μαζί με ορισμένα άλλα φάρμακα

Μην πάρετε το Rukobia εάν παίρνετε οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα:

- **καρβαμαζεπίνη ή φαινυτοΐνη**, για την αντιμετώπιση της **επιληψίας** και την πρόληψη των επιληπτικών κρίσεων
- **μιτοτάνη**, για την αντιμετώπιση αρκετών τύπων **καρκίνου**
- **ενζαλουταμίδη**, για την αντιμετώπιση του **καρκίνου του προστάτη**
- **ριφαμπικίνη**, για την αντιμετώπιση **ορισμένων βακτηριακών λοιμώξεων** όπως η **φυματίωση**
- προϊόντα που περιέχουν **υπερικό το διάτρητο** (*Hypericum perforatum*) (ένα φυτικό προϊόν για την **κατάθλιψη**).

Αυτό το φάρμακο δεν συνιστάται με το Rukobia:

- ελμπασβίρη/γκραζοπρεβίρη, για την αντιμετώπιση της **λοίμωξης από ηπατίτιδα C**.

➔ **Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας** εάν λαμβάνετε θεραπεία με αυτό το φάρμακο.

Μερικά φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο με τον οποίο δρα το Rukobia

Ή ενδέχεται να αυξήσουν την πιθανότητα να παρουσιάσετε ανεπιθύμητες ενέργειες. Το Rukobia μπορεί επίσης να επηρεάσει τον τρόπο με τον οποίο δρουν ορισμένα άλλα φάρμακα.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα φάρμακα που αναφέρονται στην ακόλουθη λίστα:

- αμιοδαρόνη, δισοπυραμίδη, ιβουτιλίδη, προκαϊναμίδη, κινιδίνη ή σοταλόλη, που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση **καρδιακών παθήσεων**
- **στατίνες** (ατορβαστατίνη, φλουβαστατίνη, πιταβαστατίνη, ροσουβαστατίνη ή σιμβαστατίνη), που χρησιμοποιούνται για τη **μείωση των επιπέδων της χοληστερόλης**
- αιθινυλοιστραδιόλη, που χρησιμοποιείται για **αντισύλληψη**
- τενοφοβίρη αλαφεναμίδη, που χρησιμοποιείται ως **αντι-ιικό**.

➔ **Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας** εάν παίρνετε οποιοδήποτε από αυτά. Ο γιατρός σας ενδέχεται να αποφασίσει να προσαρμόσει τη δόση σας ή ότι χρειάζεστε πρόσθετους ελέγχους.

Κύηση

Εάν είστε **έγκυος**, **νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος** ή **σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί**, **μην πάρετε το Rukobia** χωρίς να συμβουλευτείτε τον γιατρό σας. **Ο γιατρός σας** θα συζητήσει μαζί σας σχετικά με το όφελος και τον κίνδυνο για το μωρό σας από τη λήψη του Rukobia ενώ είστε έγκυος.

Θηλασμός

Ο θηλασμός **δεν συνιστάται** σε γυναίκες που ζούν με τον ιό HIV, καθώς η λοίμωξη από τον ιό HIV μπορεί να μεταδοθεί στο βρέφος μέσω του μητρικού γάλακτος.

Δεν είναι γνωστό εάν τα συστατικά του Rukobia μπορούν να περάσουν στο μητρικό γάλα και να βλάψουν το μωρό σας.

Εάν θηλάζετε ήδη ή εάν σκέπτεστε να θηλάσετε, θα πρέπει **να το συζητήσετε με τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν**.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Rukobia μπορεί να σας προκαλέσει ζάλη και να έχει άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που μειώνουν την εγρήγορση.

Μην οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανήματα εκτός εάν είστε σίγουροι ότι δεν έχετε επηρεαστεί.

3. Πώς να πάρετε το Rukobia

Πάντοτε να παίρνετε το Rukobia αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

- Η **συνήθης δόση** του Rukobia είναι ένα δισκίο 600 mg δύο φορές την ημέρα.
- Το Rukobia **πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο**, με κάποιο υγρό. **Μη μασήσετε, συνθλίψετε ή σπάσετε το δισκίο** — εάν το κάνετε αυτό, υπάρχει κίνδυνος το φάρμακο να απελευθερωθεί στον οργανισμό σας πολύ γρήγορα.
- Μπορείτε να πάρετε το Rukobia **με ή χωρίς τροφή**.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Rukobia από την κανονική

Αν πάρετε πολλά δισκία Rukobia, **επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.**

Εάν είναι δυνατό, δείξτε τους τη συσκευασία του Rukobia.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Rukobia

Πάρτε το αμέσως μόλις το θυμηθείτε. Όμως, εάν είναι η ώρα για την επόμενη δόση σας, αγνοήστε τη δόση που παραλείψατε και επιστρέψτε στο κανονικό σας πρόγραμμα. **Μην πάρετε διπλή δόση**, για να αναπληρώσετε τη δόση που παραλείψατε. Αν δεν είστε σίγουροι τι πρέπει να κάνετε, **ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.**

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Rukobia

Μη σταματήσετε να παίρνετε το Rukobia χωρίς να συμβουλευτείτε τον γιατρό σας.

Για τον έλεγχο της λοίμωξης από τον HIV και για την αποτροπή της επιδείνωσης της νόσου σας, συνεχίστε τη λήψη του Rukobia για όσο χρόνο συνιστά ο γιατρός σας. Μη σταματήσετε εκτός εάν σας το ζητήσει ο γιατρός σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. **Επομένως, είναι πολύ σημαντικό να ενημερώνετε τον γιατρό σας για οποιεσδήποτε μεταβολές στην υγεία σας.**

Κάποια συμπτώματα λοίμωξης και φλεγμονής είναι συχνά (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

Τα άτομα με προχωρημένη λοίμωξη HIV (AIDS) έχουν εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα και αυξημένες πιθανότητες να παρουσιάσουν σοβαρές λοιμώξεις (*ευκαιριακές λοιμώξεις*). Όταν ξεκινούν θεραπεία, το ανοσοποιητικό σύστημα γίνεται πιο δυνατό και έτσι ο οργανισμός αρχίζει να καταπολεμάει τις λοιμώξεις.

Μπορεί να αναπτυχθούν συμπτώματα λοίμωξης και φλεγμονής, τα οποία προκαλούνται από:

- παλιές σιωπηρές λοιμώξεις που ενεργοποιούνται ξανά καθώς τις καταπολεμά ο οργανισμός

- επίθεση του ανοσοποιητικού συστήματος σε υγιείς ιστούς του οργανισμού (*αυτοάνοσες διαταραχές*).

Τα συμπτώματα των αυτοάνοσων διαταραχών μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη του φαρμάκου για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από τον HIV.

Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν:

- **μυϊκή αδυναμία** και/ή **πόνος**
- **πόνος ή πρήξιμο στις αρθρώσεις**
- **αδυναμία** που ξεκινά από τα χέρια και τα πόδια και μεταφέρεται προς τα επάνω στον κορμό του σώματος
- **αίσθημα παλμών ή τρόμο**
- **υπερβολική ανησυχία και κίνηση** (*υπερδραστηριότητα*)

Εάν παρουσιάσετε συμπτώματα λοίμωξης και φλεγμονής ή εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τα παραπάνω συμπτώματα:

- ➔ **Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.** Μην πάρετε άλλα φάρμακα για τη λοίμωξη χωρίς να έχετε συμβουλευτεί προηγουμένως τον γιατρό σας.

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν **περισσότερα από 1 στα 10 άτομα**):

- τάση για έμετο (*ναυτία*)
- διάρροια
- έμετος
- στομαχικός πόνος (*κοιλιακό άλγος*)
- πονοκέφαλος
- εξάνθημα.

- ➔ **Ενημερώστε τον γιατρό σας** αν εμφανίσετε οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια.

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- καούρα (*δυσπεψία*)
- έλλειψη ενέργειας (*κόπωση*)
- διαταραχή του καρδιακού ρυθμού που παρατηρείται στην εξέταση με ΗΚΓ (*παρατεταμένο διάστημα QT*)
- μυϊκός πόνος (*μυαλγία*)
- αίσθημα νύστας (*υπνηλία*)
- ζάλη
- διαταραχή της γεύσης (*δυσγευσία*)
- αέρια
- δυσκολία στον ύπνο (*αϋπνία*)
- φαγούρα (*κνησμός*).

- ➔ **Ενημερώστε τον γιατρό σας** αν εμφανίσετε οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια.

Μερικές ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν να παρατηρηθούν μόνο στις εξετάσεις αίματος και ενδέχεται να μην εμφανιστούν αμέσως μετά την έναρξη της λήψης του Rukobia.

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να εντοπιστούν στις εξετάσεις αίματος είναι:

- αύξηση των ενζύμων που παράγονται στους μύες (κρεατινοφωσφοκινάση, ένας δείκτης μυϊκής βλάβης)
- αύξηση της κρεατινίνης, μίας ουσίας που δείχνει πόσο καλά λειτουργούν οι νεφροί σας
- αύξηση των ενζύμων που παράγονται στο ήπαρ (τρανσαμινάσες, ένας δείκτης ηπατικής βλάβης).

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να εντοπιστούν στις εξετάσεις αίματος

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν παρουσιαστεί σε πολύ μικρό αριθμό ατόμων, αλλά η ακριβής συχνότητά τους δεν είναι γνωστή:

- αύξηση της χολερυθρίνης (ουσία που παράγεται από το ήπαρ) στο αίμα.

Πόνος στις αρθρώσεις, δυσκαμψία και προβλήματα στα οστά

Ορισμένοι ασθενείς που λαμβάνουν συνδυαστική αγωγή κατά του HIV αναπτύσσουν μια πάθηση που ονομάζεται *οστεονέκρωση*. Κατά την πάθηση αυτή, μέρη του οστίτη ιστού νεκρώνονται λόγω ανεπαρκούς αιμάτωσης του οστού. Οι ασθενείς ενδέχεται να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αυτής της πάθησης:

- εάν λαμβάνουν συνδυαστική αγωγή για μεγάλο χρονικό διάστημα
- εάν λαμβάνουν συγχρόνως αντιφλεγμονώδη φάρμακα που ονομάζονται κορτικοστεροειδή
- εάν καταναλώνουν οινοπνευματώδη
- εάν το ανοσοποιητικό τους σύστημα είναι πολύ εξασθενημένο
- εάν είναι υπέρβαροι.

Τα σημεία της οστεονέκρωσης περιλαμβάνουν:

- δυσκαμψία των αρθρώσεων
- ενοχλήσεις και πόνο στις αρθρώσεις (κυρίως στο ισχίο, το γόνατο ή τον ώμο)
- δυσχέρεια στις κινήσεις.

Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα:

→ **Ενημερώστε τον γιατρό σας.**

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Rukobia

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν φθάνουν τα παιδιά.

Να μη πάρετε το Rukobia μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στη φιάλη μετά τη ΛΗΞΗ.

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Rukobia

- Η δραστική ουσία είναι η φοστεμσαβίρη. Κάθε δισκίο περιέχει fostemsavir tromethamine που ισοδυναμεί με 600 mg φοστεμσαβίρης.
- Τα άλλα συστατικά είναι υδροξυπροπυλοκυτταρίνη, υπρομελλόζη, κολλοειδές άνυδρο οξείδιο του πυριτίου, μαγνήσιο στεατικό, πολυβινυλαλκοόλη, τιτανίου διοξείδιο (E171),

πολυαιθυλενογλυκόλη 3350, τάλκης, σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172), σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172).

Εμφάνιση του Rukobia και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης Rukobia 600 mg είναι μπεζ, οβάλ, αμφίκυρτα δισκία, μήκους 19 mm, πλάτους 10 mm και πάχους 8 mm περίπου, και φέρουν τον κωδικό «SV 1V7» στη μία πλευρά.

Κάθε συσκευασία περιλαμβάνει μία ή τρεις φιάλες που η κάθε μία περιέχει 60 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

GlaxoSmithKline Manufacturing S.P.A
Strada Provinciale Asolana, 90
San Polo di Torrile
Parma, 43056
Ιταλία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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 ehf.
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
viiv.fi.pt@viivhealthcare.com

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40800672524

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.