

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rukobia 600 mg таблетки с удължено освобождаване

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа фостемсавир трометамин (fostemsavir tromethamine), еквивалентен на 600 mg фостемсавир (fostemsavir).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка с удължено освобождаване

Бежови, филмирани, двойноизпъкнали, овални таблетки с приблизително 19 mm дължина, 10 mm ширина и 8 mm дебелина и вдлъбнато релефно означение „SV 1V7“ от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Rukobia, в комбинация с други антиретровирусни средства, е показан за лечение на възрастни с мултилекарствено резистентна HIV-1 инфекция, при които не е възможно по друг начин да се изгради супресивна антивирусна схема (вж. точка 4.4 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Rukobia трябва да се предписва от лекари с опит в лечението на HIV инфекция.

Дозировка

Препоръчителната доза е 600 mg фостемсавир два пъти дневно.

Пропуснати дози

Ако пациентът пропусне доза фостемсавир, той трябва да приеме пропуснатата доза веднага щом си спомни, освен ако не е почти време за приемане на следващата доза. В този случай, пропуснатата доза трябва да се прескочи и да се приеме следващата доза по обичайната схема. Пациентът не трябва да приема двойна доза за компенсиране на забравената доза.

Старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата (вж. точка 4.4 и 5.2).

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане или при тези на хемодиализа (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на фостемсавир при деца и юноши на възраст под 18 години все още не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точка 5.2, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

Начин на приложение

Перорално приложение.

Фостемсавир може да се приема със или без храна (вж. точка 5.2). Таблетката с удължено освобождаване трябва да се гълта цяла с вода и да не се дъвче, чупи или разтрошава.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Едновременно приложение със силни индуктори на CYP3A, включително, но не само: карбамазепин, фенитоин, митотан, ензалутамид, рифампицин и жълт кантарион (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Синдром на имунна реактивация

При HIV-инфектирани пациенти с тежка имунна недостатъчност по време на започване на антиретровирусна терапия (АРТ), може да възникне възпалителна реакция към безсимптомни или резидуални опортюнистични инфекции, която да причини сериозни клинични състояния или влошаване на симптомите. Обикновено тези реакции се наблюдават в първите няколко седмици или месеци след започване на АРТ. Примери за такива реакции са цитомегаловирусен ретинит, генерализирани и/или огнищни микобактериални инфекции и пневмония, причинена от *Pneumocystis jiroveci* (наричана преди *P. carinii*). Всички симптоми на възпаление трябва да се оценяват без отлагане и да се започне лечение, когато е необходимо. В условията на имунно реактивиране се съобщава също за автоимунни нарушения (като болест на Graves, автоимунен хепатит, полимиозит и синдром на Guillain-Barre), но съобщаваното време до началото варира и тези събития могат да настъпят много месеци след започване на лечението, и понякога да имат атипично протичане.

Удължаване на QTc интервала

Доказано е, че супратерапевтична доза (при C_{max} приблизително 4,2-пъти над терапевтичната доза) фостемсавир значително удължава QTc интервала на електрокардиограмата (вж. точка 5.1). Фостемсавир трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с анамнеза за удължаване на QT интервала, когато се прилага едновременно с лекарство с известен риск от *Torsade de Pointes* (напр. амиодарон, дизопирамид, ибутилид, прокаинамид, хинидин или соталол) или при пациенти със съответно съществуващо преди това сърдечно заболяване. Пациентите в старческа възраст може да са по-чувствителни към индуцирано от лекарство удължаване на QT интервала.

Пациенти с хепатит В или С коинфекция

Препоръчва се проследяване на чернодробните биохимични показатели при пациенти с хепатит В и/или С коинфекция. Пациентите с хроничен хепатит В или С, които се лекуват с комбинирана антиретровирусна терапия, имат увеличен риск от тежки и потенциално летални чернодробни нежелани реакции. В случай на съпътстваща антивирусна терапия за хепатит В

или С, моля, вижте също съответната продуктова информация за тези лекарствени продукти.

Опортюнистични инфекции

Пациентите трябва да бъдат уведомени, че фостемсавир или която и да е друга антиретровирусна терапия, не води до излекуване на HIV инфекция и че те все пак може да развият опортюнистични инфекции и други усложнения на HIV инфекцията. Затова пациентите трябва да останат под внимателно клинично наблюдение от лекари с опит в лечението на свързаните с HIV заболявания.

Остеонекроза

Макар да се счита, че етиологията е многофакторна (включваща употреба на кортикостероиди, бифосфонати, консумация на алкохол, тежка имunosупресия, по-висок индекс на телесна маса), случаи на остеонекроза са съобщавани при пациенти с напреднал етап на HIV болестта и/или с продължителна експозиция на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят консултация с лекар, ако получат болки в ставите, скованост на ставите или затруднение в движенията.

Ограничен диапазон на антивирусна активност

Данни от *in vitro* изследвания показват, че антивирусната активност на темсавир е ограничена до щамове на HIV-1 група M. Rukobia не трябва да се използва за лечение на инфекции причинени от HIV-1 щамове различни от тези в група M (вж. точка 5.1).

В рамките на HIV-1 група M значително е намалена антивирусната активност срещу вируса CRF01_AE. Наличните данни показват, че този подтип има естествена резистентност към темсавир (вж. точка 5.1). Препоръчително е Rukobia да не се използва за лечение на инфекции дължащи се на HIV-1 група M подтип CRF01_AE щамове.

Взаимодействие с други лекарствени продукти

Не се препоръчва едновременно приложение на фостемсавир с елбасвир/гразопревивр, тъй като повишените концентрации на гразопревивр може да увеличат риска от повишаване на нивата на аланин аминотрансферазата (ALT) (вж. точка 4.5).

Препоръчват се изменение на дозата и/или внимателно титриране на дозата за някои статини, които са субстрати на OATP1B1/3 или BCRP (розувастатин, аторвастатин, питавастатин, симвастатин и флувастатин), когато се прилагат едновременно с фостемсавир (вж. точка 4.5).

Когато фостемсавир се прилага едновременно с перорални контрацептиви, темсавир увеличава концентрациите на етинилестрадиол. Дозите на естроген-базирани терапии, включително перорални контрацептиви, не трябва да съдържат повече от 30 µg етинилестрадиол на ден при пациенти, които получават фостемсавир (вж. точка 4.5). Освен това се препоръчва повишено внимание особено при пациенти с допълнителни рискови фактори за тромбоемболични събития.

Когато фостемсавир се прилага едновременно с тенофовир алафенамид (TAF), очаква се темсавир да повиши плазмените концентрации на TAF чрез инхибиране на OATP1B1/3 и/или BCRP. Препоръчителната доза на TAF е 10 mg, когато се прилага едновременно с фостемсавир (вж. точка 4.5).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефект на други лекарствени продукти върху фармакокинетиката на темсавир

Темсавир е субстрат на P-гликопротеина (P-gp) и протеина на резистентност на рака на гърдата

(breast cancer resistance protein, BCRP), но не на транспортерите на органичните анионни OATP1B1 или OATP1B3. Неговата биотрансформация в два циркулиращи метаболита BMS-646915 и BMS-930644 се медуира съответно от неидентифицирани естерази (36,1 %) и от ензима цитохром P₄₅₀ (CYP)3A4 (21,2 %).

Когато фостемсавир се прилага едновременно със силния индуктор на CYP3A рифампицин, се наблюдава значително понижаване на плазмените концентрации на темсавир. Значително понижаване на плазмените концентрации на темсавир може да възникне и когато фостемсавир се прилага едновременно с други силни индуктори на CYP3A и може да доведе до загуба на вирусологичен отговор (вж. точка 4.3).

Фостемсавир може да се прилага едновременно със силни инхибитори на CYP3A4, BCRP и/или P-gp (напр. кларитромицин, итраконазол, позаконазол и вориконазол) без коригиране на дозата въз основа на резултатите от проучвания на лекарственото взаимодействие с кобицистат и ритонавир.

Ефект на темсавир върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти

In vitro темсавир инхибира OATP1B1 и OATP1B3 (съответно IC₅₀ = 32 и 16 µM). Освен това темсавир и неговите два метаболита (BMS-646915 и BMS-930644) инхибират BCRP (IC₅₀ = 12, 35 и съответно от 3,5 до 6,3 µM). Въз основа на тези данни се очаква темсавир да повлияе на фармакокинетиката на активни вещества, които са субстрати на OATP1B1/3 или BCRP (напр. розувастатин, аторвастатин, симвастатин, питавастатин и флувастатин). Поради това се препоръчват изменение и/или внимателно титриране на дозата на определени статини.

Таблица на лекарствените взаимодействия

В Таблица 1 са представени избрани лекарствени взаимодействия. Препоръките се основават или на проучвания на лекарствени взаимодействия, или на прогнозни взаимодействия въз основа на очакваната сила на взаимодействието и потенциала за сериозни нежелани събития или загуба на ефикасност. (Съкращения: ↑ = Повишаване; ↓ = Понижаване; ↔ = Няма значителна промяна; AUC = Площ под кривата концентрация-време; C_{max} = Максимална наблюдавана концентрация, C_t = Концентрация в края на интервала на прилагане; * = Използване на сравнения между кръстосани проучвания и исторически фармакокинетични данни).

Таблица 1: Взаимодействия

Съпътстващ лекарствен продукт по терапевтична област	Ефект върху концентрацията на темсавир или съпътстващ лекарствен продукт	Препоръка относно едновременното приложение
HIV-1 антивирусни средства		
<i>Ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза</i>		
Ефавиренц (EFV)	Темсавир ↓ (индукция на ензимите CYP3A) ¹	Това взаимодействие не е проучвано. Очаква се ефавиренц да понижи плазмените концентрации на темсавир. Не е необходимо коригиране на дозата.

Етравирин (ETR) без потенцирани протеазни инхибитори	Темсавир ↓ AUC ↓ 50 % C _{max} ↓ 48 % C _τ ↓ 52 % (индукция на ензимите CYP3A) ¹ ETR ↔	Етравирин понижава плазмените концентрации на темсавир. Не е необходимо коригиране на дозата на никой от лекарствените продукти.
Невирапин (NVP)	Темсавир ↓ (индукция на ензимите CYP3A) ¹	Това взаимодействие не е проучвано. Очаква се невирапин да понижи плазмените концентрации на темсавир. Не е необходимо коригиране на дозата.
<i>Нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза</i>		
Тенофовир дизопроксил (TDF)	Темсавир ↔ AUC ↔ C _{max} ↓ 1 % C _τ ↑ 13 % Тенофовир ↑ AUC ↑ 19 % C _{max} ↑ 18 % C _τ ↑ 28 %	Не е необходимо коригиране на дозата на никой от лекарствените продукти.
Тенофовир алафенамид (TAF)	TAF ↑ (инхибиране на OATP1B1/3 и/или BCRP)	Това взаимодействие не е проучвано. Очаква се темсавир да повиши плазмените концентрации на тенофовир алафенамид. Препоръчителната доза на TAF е 10 mg, когато се прилага едновременно с фостемсавир.
<i>Протеазни инхибитори</i>		
Атазанавир (ATV) / Ритонавир (RTV)	Темсавир ↑ AUC ↑ 54 % C _{max} ↑ 68 % C _τ ↑ 57 % (инхибиране на ензимите CYP3A и P-gp) ¹ ATV ↔ RTV ↔	Атазанавир/ритонавир повишава концентрациите на темсавир. Не е необходимо коригиране на дозата на никой от лекарствените продукти.
Дарунавир (DRV) / Кобицистат	Темсавир ↑ AUC ↑ 97 % C _{max} ↑ 79 % C _τ ↑ 124 % (инхибиране на ензимите CYP3A, P-gp и/или BCRP) ¹	Дарунавир/кобицистат повишава плазмените концентрации на темсавир. Не е необходимо коригиране на дозата.

Дарунавир (DRV) / Ритонавир	<p>Темсавир ↑ AUC ↑ 63 % C_{max} ↑ 52 % C_τ ↑ 88 % (инхибиране на ензимите CYP3A и P-gp)¹</p> <p>DRV ↔ AUC ↓ 6 % C_{max} ↓ 2 % C_τ ↓ 5 %</p> <p>RTV ↔ AUC ↑ 15 % C_{max} ↔ C_τ ↑ 19 %</p>	Дарунавир/ритонавир повишава плазмените концентрации на темсавир. Не е необходимо коригиране на дозата на никой от лекарствените продукти при едновременно приложение.
Дарунавир (DRV) / Ритонавир+етравирин	<p>Темсавир ↑ AUC ↑ 34 % C_{max} ↑ 53 % C_τ ↑ 33 %</p> <p>Дарунавир ↓ AUC ↓ 6 % C_{max} ↓ 5 % C_τ ↓ 12 %</p> <p>Ритонавир ↑ AUC ↑ 9 % C_{max} ↑ 14 % C_τ ↑ 7 %</p> <p>Етравирин ↔ AUC ↑ 28 % C_{max} ↑ 18 % C_τ ↑ 28 %</p>	Едновременното приложение на дарунавир/ритонавир с етравирин повишава плазмените концентрации на темсавир. Не е необходимо коригиране на дозата на никой от лекарствените продукти при едновременно приложение.
<i>Фармакокинетични енхансери</i>		
Кобицистат (COBI)	<p>Темсавир ↑ AUC ↑ 93 % C_{max} ↑ 71 % C_τ ↑ 136 % (инхибиране на ензимите CYP3A, P-gp и/или BCRP)¹</p>	Кобицистат повишава плазмените концентрации на темсавир. Не е необходимо коригиране на дозата.
Ритонавир	<p>Темсавир ↑ AUC ↑ 45 % C_{max} ↑ 53 % C_τ ↑ 44 % (инхибиране на ензимите CYP3A и P-gp)¹</p> <p>RTV ↔</p>	Ритонавир повишава плазмените концентрации на темсавир. Не е необходимо коригиране на дозата на никой от лекарствените продукти.

<i>Други</i>		
Маравирок (MVC)	Темсавир ↔ C _{max} ↑ 13 % AUC ↑ 10 % C _τ ↓ 10 % MVC ↔ AUC ↑ 25 % C _{max} ↑ 1 % C _τ ↑ 37 %	Не е необходимо коригиране на дозата на никой от лекарствените продукти.
Ралтегравир (RAL)	Темсавир ↔* RAL ↔*	Не е необходимо коригиране на дозата на никой от лекарствените продукти.
Други лекарствени продукти		
Бупренорфин/Налоксон	Бупренорфин ↔ AUC ↑ 30 % C _{max} ↑ 24 % Норбупренорфин ↔ AUC ↑ 39% C _{max} ↑ 24 %	Не е необходимо коригиране на дозата.
Метадон	Метадон ↔ R-метадон AUC ↑ 13 % C _{max} ↑ 15 % S-метадон AUC ↑ 15% C _{max} ↑ 15 %	Не е необходимо коригиране на дозата.
Антагонисти на H ₂ -рецептора: Фамотидин	Темсавир ↔ AUC ↑ 4 % C _{max} ↑ 1 % C _τ ↓ 10 %	Не е необходимо коригиране на дозата при комбинация с лекарствени продукти, които повишават рН в стомаха.
Перорални контрацептиви: Етинилестрадиол (ЕЕ)	ЕЕ ↑ AUC ↑ 39 % C _{max} ↑ 40 % (инхибиране на ензимите CYP и/или BCRP) ¹	ЕЕ не трябва да превишава 30 μg дневно. Препоръчва се повишено внимание особено при пациенти с допълнителни рискови фактори за тромбоемболични събития (вж. точка 4.4).
Норетиндронов ацетат (NE)	NE ↔ AUC ↑ 8 % C _{max} ↑ 8 %	Не е необходимо коригиране на дозата.
Рифабутин	Темсавир ↓ AUC ↓ 30 % C _{max} ↓ 27 % C _τ ↓ 41 % (индукция на ензимите CYP3A) ¹	Рифабутин понижава плазмените концентрации на темсавир. Не е необходимо коригиране на дозата.

Рифабутин + ритонавир	Темсавир ↑ AUC ↑ 66 % C _{max} ↑ 50 % C _t ↑ 158 %	Едновременното приложение на рифабутин с ритонавир повишава плазмените концентрации на темсавир. Не е необходимо коригиране на дозата.
Рифампицин	Темсавир ↓ AUC ↓ 82 % C _{max} ↓ 76 % (индукция на CYP3A ензими)	Едновременното приложение на рифампицин може да доведе до загуба на вирусологичен отговор от фостемсавир, дължащо се на значително понижаване на плазмените концентрации на темсавир, причинено от силна индукция на CYP3A4. Поради това съпътстващата употреба на фостемсавир и рифампицин е противопоказана. Въпреки че не е проучвана, съпътстващата употреба на фостемсавир и други силни индуктори на CYP3A4 е противопоказана (вж. точка 4.3).
Инхибитори на HMG Co-A редуктаза: Розувастатин Аторвастатин Питавастатин Флувастатин Симвастатин	Розувастатин ↑ AUC ↑ 69 % C _{max} ↑ 78 % (инхибиране на OATP1B1/3 и/или BCRP)	Едновременното приложение на фостемсавир повишава плазмените концентрации на розувастатин в резултат на инхибиране на OATP1B1/3 и/или BCRP, причинено от темсавир. Поради това използвайте най-ниската възможна начална доза розувастатин с внимателно наблюдение. Въпреки че не е проучвано, използвайте най-ниската възможна начална доза на други статини, които са субстрати на OATP1B1/3 и/или BCRP, с внимателно наблюдение за свързани с инхибитор на HMG-CoA редуктаза нежелани реакции.
Правастатин	Правастатин ↑	Въпреки че не е проучвано, не се очаква клинично значимо повишаване на плазмените концентрации на правастатин, тъй като той не е субстрат на BCRP. Не е необходимо коригиране на дозата.

<p>Директно действащи антивирусни средства (HCV DAAs) срещу вируса на хепатит С: Елбасвир/Гразопревив</p> <p>Софосбувир Ледипасвир Велпатасвир Воксилапревив Омбитасвир Паритапревив Дазабувир Глекапревив Пибрентасвир Даклатасвир</p>	<p>Гразопревив ↑ (инхибиране на ОАТР1В1/3)</p> <p>HCV-DAA ↑</p>	<p>Това взаимодействие не е проучвано. Темсавир може да повиши плазмените концентрации на гразопревив до клинично значима степен в резултат на инхибиране на ОАТР1В1/3, причинено от темсавир. Не се препоръчва едновременно приложение на фостемсавир с елбасвир/гразопревив, тъй като повишените концентрации на гразопревив може да увеличат риска от повишаване на ALT.</p> <p>Въпреки че не е проучвано, темсавир може да повиши плазмените концентрации на други HCV DAA. Не е необходимо коригиране на дозата.</p>
---	---	---

¹Потенциален(ни) механизъм(ми) на лекарствени взаимодействия

Лекарствени продукти, удължаващи QT интервала

Липсва информация за потенциала на фармакодинамично взаимодействие между фостемсавир и лекарствени продукти, които удължават QTc интервала на ЕКГ. Въпреки това въз основа на проучване при здрави доброволци, при които супратерапевтична доза на фостемсавир удължава QTc интервала, фостемсавир трябва да се използва с повишено внимание, когато се прилага едновременно с лекарствен продукт с известен риск от *Torsade de Pointes* (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни (за изхода на по-малко от 300 случая на бременност) от употребата на фостемсавир при бременни жени.

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност, при нива на експозиция на темсавир в диапазона на препоръчителната доза при хора (recommended human dose, RHD) (вж. точка 5.3). При бременни плъхове фостемсавир и/или неговите метаболити преминават през плацентата и се разпределят във всички фетални тъкани.

Като предпазна мярка за предпочитане е да се избягва употребата на Rukobia по време на бременност.

Кърмене

Препоръчва се инфектирани с HIV жени да не кърмят, за да се избегне предаване на HIV на кърмачето.

Не е известно дали фостемсавир/темсавир се екскретира в кърмата. Наличните токсикокинетични данни при плъхове в период на лактация показват екскреция на фостемсавир/темсавир в млякото (вж. точка 5.3).

Фертилитет

Липсват данни за ефектите на фостемсавир върху мъжкия или женския фертилитет при хора. Проучванията при животни не показват ефекти на фостемсавир върху мъжкия или женския фертилитет при клинично подходящи дози (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Фостемсавир повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат информирани, че по време на лечение с фостемсавир се съобщава за главоболие, замаяност и сънливост (вж. точка 4.8). Трябва да се имат предвид клиничното състояние на пациента и профила на нежелани реакции на фостемсавир, когато се обмисля възможността пациентът да шофира или да работи с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-сериозната нежелана реакция е синдром на възпалителна имунна реактивация (вж. точка 4.4). Най-често наблюдаваните нежелани реакции, които възникват по време на лечение, са диария (24 %), главоболие (17 %), гадене (15 %), обрив (12 %), болка в корема (12 %) и повръщане (11 %).

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Идентифицираните в клинични изпитвания нежелани реакции са изброени в Таблица 2 по системно-органен клас и честота. Честотите се определят като много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$).

Таблица 2: Табличен списък на нежеланите реакции

Системо-органен клас	Честота ¹	Нежелани реакции
Нарушения на имунната система	Чести	Синдром на възпалителна имунна реактивация ² (вж. точка 4.4.)
Психични нарушения	Чести	Безсъние
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие
	Чести	Замаяност, сънливост, дисгеузия
Сърдечни нарушения	Чести	Удължен QT интервал на електрокардиограмата (вж. точка 4.4)
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Диария, гадене, болка в корема ³ , повръщане
	Чести	Диспепсия, флатуленция
Хепатобилиарни нарушения	Чести	Повишени нива на трансминази ⁴

Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести	Обрив ⁵
	Чести	Пруритус ⁶
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести	Миалгия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Умора
Изследвания	Чести	Повишаване на нивото на креатинин в кръвта, повишаване на нивото на креатин фосфокиназа

¹Изчислено на базата на данни за безопасността от 570 участници (n=370 в проучване Фаза III [BRIGHTE] към 144 седмици и n=200 от проучване Фаза II със средна продължителност 174 седмици).

²Включва повлияване на синдрома на възпалителна имунна реактивация, засягащ централната нервна система и синдром на възпалителна имунна реактивация.

³Включва дискомфорт в корема, коремна болка и болка в горната част на корема.

⁴Включва повишаване на нивата на ALT, AST, чернодробните ензими и трансaminaзите.

⁵Включва обрив, еритематозен обрив, генерализиран обрив, макулозен обрив, макуло-папулозен обрив, папулозен обрив, обрив с пруритус и везикуларен обрив.

⁶Включва пруритус и генерализиран пруритус.

Описание на избрани нежелани реакции

Промени в лабораторните биохимични показатели

Наблюдава се повишаване на нивото на креатин фосфокиназа (СРК) след лечение с фостемсавир, което е предимно леко или умерено. Тези промени рядко се свързват с мускулно-скелетни оплаквания и не се считат за клинично значими.

Клинично значимо повишаване на нивото на серумен креатинин възниква предимно при пациенти с идентифицируеми рискови фактори за намалена бъбречна функция включително предходна анамнеза за бъбречно заболяване и/или съпътстващи лекарства, за които се знае, че причиняват повишаване на нивото на креатинин. Не е установена причинно-следствена връзка между фостемсавир и повишаването на нивото на серумния креатинин.

Асимптоматичното повишаване на нивата на креатинин, креатин фосфокиназа и чернодробните ензими са предимно степен 1 или 2 и не налага прекъсване на лечението.

Наблюдава се повишаване на нивото на директния (конюгиран) билирубин след лечение с фостемсавир. Клинично значимите случаи не са чести и са със смущаващи фактори като наличието на интеркурентни сериозни коморбидни събития, които не са свързани с прилагането на проучваните лекарства (напр. сепсис, холангиокарцином или други усложнения при коинфекция с вирусен хепатит). В останалите съобщения повишаването на нивото на директния билирубин (без клинична жълтеница) обикновено е преходно, възниква без повишаване на нивата на чернодробните трансaminaзи и отшумява при продължаване на фостемсавир.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка

позорирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Преодозиране

Няма специфично лечение при преодозиране с фостемсавир. В случай на преодозиране се препоръчва пациентът да се наблюдава за някакви признаци или симптоми на нежелани реакции и да се приложи съответно симптоматично лечение. Трябва да се приложат стандартни поддържащи мерки, както се изисква, включително проследяване на жизнените показатели, както и наблюдения на клиничното състояние на пациента. Тъй като темсавир се свързва в голяма степен с плазмените протеини, е малко вероятно да се отстрани в значима степен чрез диализа.

По-нататъшното лечение трябва да е според клинично показаното или препоръчаното от националните центрове по токсикология, където има такива.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антивирусни средства за системна употреба, други антивирусни средства, АТС код: J05AX29.

Механизъм на действие

Фостемсавир е предлекарство без значителна антивирусна активност, което се хидролизира до активния метаболит, темсавир, при разцепване на фосфоноксиметилната група *in vivo* (вж. точка 5.2). Темсавир се свързва директно с gp120 субединицата на гликопротеина gp160 на обвивката на HIV-1 и селективно инхибира взаимодействието между вируса и клетъчния CD4 рецептор, като по този начин предотвратява вирусното навлизане във и инфектирането на клетките гостоприемници.

Фармакодинамични ефекти

Антивирусна активност в клетъчна култура

Темсавир проявява променлива активност при подтипове на HIV-1. Стойността IC₅₀ на темсавир варира от 0,01 до >2 000 nM спрямо клинични изолати на подтипове А, В, В', С, D, F, G и CRF01_AE при РВМС. Темсавир не е активен срещу HIV-2. Поради високите честоти на полиморфизъм S375H (98 %) и S375M/M426L/M434I (100 %) темсавир не е активен срещу група О и група N (вж. точка 4.4).

В панел на 1 337 клинични изолата, тествани с PhenoSense Entry анализ, средната стойност на IC₅₀ е 1,73 nM (диапазон от 0,018 до >5 000 nM). Изследваните изолати включват подтип В (n=881), С (n=156), F1 (n=48), А (n=43), BF1 (n=29), BF (n=19), А1 (n=17) и CRF01_AE (n=5). Подтип CRF01_AE се свързва с по-високи стойности на IC₅₀ (5/5 изолата със стойности IC₅₀ на темсавир >100 nM). Въз основа на налични данни се счита, че CRF01_AE е естествено резистентен към темсавир поради наличието на полиморфизми в позиции S375H и M475I (вж. по-долу).

Антивирусна активност в комбинация с други антивирусни средства

Когато са тествани с темсавир *in vitro*, няма проявен антагонизъм с абакавир, диданозин, емтрицитабин, ламивудин, ставудин, тенофовир дизопроксил, зидовудин, ефавиренц, невирапин, атазанавир, индинавир, лопинавир, ритонавир, саквинавир, енфувиртид, маравирок, ибализумаб, делавирдин, рилпивирин, дарунавир, долутегравир или ралтегравир. В допълнение антивирусните средства без присъща анти-HIV активност (ентекавир, рибавирин) нямат забележим ефект върху активността на темсавир.

Резистентност in vitro

Сериен пасаж на лабораторни щамове LAI, NL_{4.3} или Val, при повишаване концентрациите на темсавир (TMR) в продължение на 14 до 49 дни, е довел до gp120 замествания в L116, A204, M426, M434 и M475. Изследвани са фенотипите на рекомбинантни LAI вируси, съдържащи избрани TMR-замествания. Освен това са оценени фенотипите на вируси със замествания в позиция S375, които са идентифицирани във взети преди лечение проби в клинични проучвания на фостемсавир. Фенотипите на тези, които се считат за клинично значими, са таблично представени по-долу (Таблица 3).

Таблица 3: Фенотипи на рекомбинантни LAI вируси, съдържащи клинично значими gp120 замествания

Замествания	Промяна в пъти спрямо див тип EC ₅₀	Честота в базата данни 2018 LANL %
Див тип	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	>10 000	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

Забележка: Фенотипните замествания в L116 и A204 са изключени от таблицата, тъй като не се считат за клинично значими.

Темсавир остава активен срещу лабораторно произведени CD4-независими вируси.

Кръстосана резистентност

Няма доказателство за кръстосана резистентност към представители на други класове антиретровирусни (ARV) средства. Активността на темсавир срещу вируси, които са резистентни към интегразния инхибитор (INSTI) ралтегравир; нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTI) рилпивирин и ефавиренц; нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза (NRTI) абакавир, ламивудин, тенофовир, зидовудин и протеазните инхибитори (PI) атазанавир и дарунавир, остава същата като срещу див тип вирус. Освен това абакавир, тенофовир, ефавиренц, рилпивирин, атазанавир, дарунавир и ралтегравир остават активни срещу вируси със сайт-насочени мутации, които са с намалена чувствителност към темсавир (S375M, M426L, или M426L плюс M475I).

Не е установена кръстосана резистентност между темсавир и маравирик или енфувиртид. Темсавир е активен срещу вируси с резистентност към енфувиртид. Някои CCR5-тропни, резистентни към маравирик вируси показват намалена чувствителност към темсавир, но няма абсолютна корелация между резистентността към маравирик и намалена чувствителност към темсавир. Маравирик и енфувиртид са със запазена активност срещу обвивката на клинични изолати от проучването Фаза Па (206267), които са били с намалена чувствителност към темсавир и са съдържащи субституции S375H, M426L, или M426L плюс M475I.

Темсавир е активен срещу няколко вируса, резистентни към ибализумаб. Ибализумаб е със запазена активност срещу вируси със сайт-насочени мутации, които са с намалена чувствителност към темсавир (S375M, M426L, или M426L плюс M475I). HIV-1 gp120 E202 е идентифицирана в проучването BRIGHTE като рядка, възникваща по време на лечението субституция, която може да отслаби чувствителността към темсавир и, в зависимост от секвенцията на обвивката, може да доведе и до намалена чувствителност към ибализумаб.

Вирусологичен отговор на ден 8 по генотип и фенотип в проучване BRIGHTE

Ефектът на полиморфизма в gp120, свързан с резистентност (resistance-associated polymorphisms, RAP) по отношение на отговора към функционална монотерапия с фостемсавир на ден 8 е оценен в проучване Фаза III (BRIGHTE [205888]) при възрастни участници с голям опит в лечението. Наличието на RAP в gp120 на ключови места S375, M426, M434 или M475 се свързва с по-ниския общ спад в HIV-1 РНК и по-малкото участници достигнали $>0,5 \log_{10}$ спад в HIV-1 РНК в сравнение с участниците, които нямат промяна в тези места (Таблица 4).

При скрининг промяната в пъти на чувствителността към темсавир на изолати от участник е била много вариабилна, варираща от 0,06 до 6 651. Ефектът на фенотипния скрининг спрямо фостемсавир като отговор $>0,5 \log_{10}$ спад на ден 8 е оценен в ИТТ-Е популацията (Таблица 5). Въпреки че изглежда се проявява тенденция за намален клиничен отговор при по-високи стойности на TMR IC₅₀, променливата на изходно ниво не успява надеждно да прогнозира резултати за ефикасност в популацията с предназначена употреба.

Таблица 4: Категория на вирусологичен отговор на ден 8 (рандомизирана кохорта) по отношение на наличието на полиморфизъм в gp120, свързан с резистентност (RAP) на изходно ниво – ИТТ-Е популация

	n	FTR на рандомизираната кохорта 600 mg BID (N=203) n (%)			
		Категория на повлияване ^a			Липсващи ^b
		$>1,0 \log_{10}$	$>0,5$ до $\leq 1,0 \log_{10}$	$\leq 0,5 \log_{10}$	
n	203	93	38	64	8
Секвенирани	194				
Липсват gp120 RAP (на предварително определени места)	106	54 (51)	25 (24)	24 (23)	3 (3)
Предварително определени gp120 RAP (S375H/I/M/N/T, M426L, M434I, M475I)	88	36 (41)	12 (14)	37 (42)	3 (3)
S375 (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

- а. Промяна в HIV-1 РНК (\log_{10} c/ml) от ден 1 в ден 8, n (%)
- б. Участници с категория на вирусологичен отговор в ден 8, която не подлежи на оценка поради липсваща HIV-1 РНК в ден 1 или ден 8, n (%)
- Забележка: S375Y не е включен в списъка на заместванията, определени предварително за анализ в проучването Фаза III, въпреки че впоследствие е идентифициран като нов полиморфизъм и показва, че значително намалява TMR чувствителността в LAI обвивка *in vitro*.
- RAP = Свързани с резистентност полиморфизми

Таблица 5: Категория на вирусологичен отговор на ден 8 (рандомизирана кохорта) по фенотип на изходно ниво – ИТТ-Е популация

Изходен темсавир IC ₅₀ промяна в пъти Категория	Вирусологичен отговор на ден 8 ($>0.5 \log_{10}$ спад в HIV-1 РНК от ден 1 до ден 8) n=203
IC ₅₀ FC не е съобщена стойност	5 / 9 (56 %)
0-3	96 / 138 (70 %)
>3-10	11 / 13 (85 %)
>10-200	12 / 23 (52 %)
>200	7 / 20 (35 %)

Антивирусна активност срещу подтип АЕ

В рамките на HIV-1 група М, темсавир е показал значително намалена антивирусна активност срещу изолати от подтип АЕ. Rukobia не се препоръчва да се използва за лечение на инфекции, дължащи се на HIV-1 група М подтип CRF01_АЕ щамове. Генотипизиране на вируси от подтип АЕ определя полиморфизми в аминокиселинни позиции S375N и M475I в gp120, които се били свързвани с намалена чувствителност към фостемсавир. Подтип АЕ е преобладаващ подтип в Югоизточна Азия, но не се среща често на други места.

При скрининг в рандомизирана кохорта двама участници имат вирус подтип АЕ. Първият участник (промяна на EC₅₀ >4 747-пъти и gp120 замествания в S375N и M475I на изходно ниво) не се повлиява от фостемсавир на ден 8. Вторият участник (промяна на EC₅₀ 298-пъти и gp120 заместване в позиция S375N на изходно ниво) получава плацебо по време на функционална монотерапия. Двамата участници са имали HIV РНК <40 копия/ml на 96-та седмица като са получавали фостемсавир плюс ООТ, която включва долутегравир.

Възникване на резистентност in vivo

Процентът участници, които са изпитали вирусологичен неуспех при анализ на седмица 96 е 25 % (69/272) в рандомизираната кохорта (Таблица 6). Като цяло, 50 % (26/52) от вирусите при оценяваните участници с вирусологичен неуспех в рандомизираната кохорта имат новопоявяващи се по време на лечението gp120 генотипни замествания на 4 ключови места (S375, M426, M434 и M475).

Медианата на промяната на EC₅₀ на темсавир в пъти при неуспех при изолати на рандомизиран оценяван участник с възникващи gp120 замествания в позиции 375, 426, 434 или 475 (n = 26) е 1 775-пъти в сравнение с 3-пъти промяна за изолати без възникващи gp120 замествания в тези позиции (n = 26).

От 25 оценявани участници в рандомизираната кохорта с вирусологичен неуспех и възникващи замествания S375N и M426L и (по-рядко) S375H/M, M434I и M475I, 88 % имат съотношение на IC₅₀ FC на темсавир > 3-пъти (FC съотношението е IC₅₀ FC на темсавир при лечение в сравнение с изходно ниво).

Като цяло, 21/69 (30 %) от вирусните изолати при пациенти с вирусологичен неуспех в рандомизираната кохорта имат генотипна или фенотипна резистентност към най-малко едно лекарство в ООТ при скрининг и при 48 % (31/64) от вирусологичните неуспехи с данни след

изходно ниво вирусните изолати имат възникваща резистентност към най-малко едно лекарство в ООТ.

В нерандомизираната кохорта са наблюдавани вирусологични неуспехи при 51 % (50/99) през 96-та седмица (Таблица 6). Докато процентът на вируси с gp120 свързани с резистентност замествания при скрининг е бил сходен между пациентите в рандомизираната и нерандомизираната кохорта, процентът на вирусните изолати с възникващи gp120 свързани с резистентност замествания към момента на неуспех е бил по-висок при нерандомизираните пациенти (75 % спрямо 50 %). Медианата на промяната на EC₅₀ на темсавир в пъти при неуспех в изолати на нерандомизираните оценявани участници с възникващи замествания в позиции 375, 426, 434, or 475 (n = 33) е 4 216-пъти и в сравнение с 402-пъти за изолати без замествания в тези позиции (n = 11).

От 32 оценявани вирусологични неуспеха в нерандомизираната кохорта с възникващи замествания S375N и M426L и (по-рядко) S375H/M, M434I и M475I, 91% (29/32) имат IC₅₀ FC съотношение > 3-пъти.

Като цяло, 45/50 (90 %) от вирусите при пациенти с вирусологичен неуспех в нерандомизираната кохорта имат генотипна или фенотипна резистентност към поне едно лекарство в ООТ при скрининг и при 55 % (27/49) от вирусологичните неуспехи с данни след изходно ниво вирусните изолати имат възникваща резистентност към поне едно лекарство в ООТ.

Таблица 6: Вирусологични неуспехи в проучване BRIGHTE

	Рандомизирана кохорта Общо	Нерандомизирана кохорта Общо
Брой вирусологични неуспехи	69/272 (25 %)	50/99 (51 %)
Вирусологични неуспехи с налични данни за gp120 на изходно ниво	68/272 (25 %)	48/99 (48 %)
С изходни EN RAPs	42/68 (62 %)	26/48 (54 %)
Вирусологични неуспехи с данни за gp120 след изходно ниво	52	44
С всеки възникващ EN RAS ^a	26/52 (50 %)	33/44 (75 %)
С възникващ EN RAS ^b	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 %)
С EN RAS и с промяна на съотношение IC ₅₀ на темсавир в пъти >3-пъти ^{b,v}	22/52 (42 %)	29/44 (66 %)
Без EN RAS и с темсавир съотношение IC ₅₀ пъти промяна >3-пъти ^b	3/52 (6 %)	2/44 (5 %)

EN RAPs = Полиморфизми, свързани с резистентност на обвивката; EN RAS = Замествания, свързани с резистентност на обвивката.

а. Замествания в позиции: S375, M426, M434, M475.

б. Замествания: S375H, S375M, S375N, M426L, M434I, M475I.

в. Темсавир съотношение IC₅₀ пъти промяна >3-пъти е извън обичайната вариабилност, наблюдавана при анализа PhenoSense Entry.

Ефекти върху електрокардиограмата

В рандомизирано, контролирано с активно вещество и плацебо, двойносляпо, кръстосано цялостно проучване на QT интервала 60 здрави участници получават перорално приложение на

плацебо, фостемсавир 1 200 mg веднъж дневно, фостемсавир 2 400 mg два пъти дневно и моксифлоксацин 400 mg (активна контрола) в произволна последователност. Фостемсавир, прилаган в доза 1 200 mg веднъж дневно, няма клинично значим ефект върху QTc интервала, тъй като максималната средна, съвпадаща по време (2-странна 90 % горна доверителна граница), коригирана спрямо плацебо промяна на QTc от изходно ниво въз основа на метода на корекция на Fridericia (QTcF) е 4,3 (6,3) милисекунди (под клинично значимия праг от 10 милисекунди). Въпреки това фостемсавир, прилаган в доза 2 400 mg два пъти дневно за 7 дни, се свързва с клинично значимо удължаване на QTc интервала, тъй като максималната средна, съвпадаща с времето (2-странна 90 % горна доверителна граница), за коригираната спрямо плацебо промяна от изходно ниво на QTcF интервалът е 11,2 (13,3) милисекунди. Приложението на фостемсавир 600 mg два пъти дневно в стационарно състояние е довело до средна C_{max} на темсавир приблизително 4,2 пъти по-ниска от прогнозната концентрация на темсавир, водеща до увеличаване на QTcF интервала с 10 милисекунди (вж. точка 4.4).

Клинична ефикасност

Ефикасността на фостемсавир при инфектирани с HIV с опит в лечението възрастни участници се базира на данни от, частично рандомизирано, международно, двойносляпо, плацебо контролирано изпитване Фаза III BRIGHTE (205888), проведено при 371 инфектирани с HIV-1 участници с опит в лечението, с резистентност към множество класове лекарства. От всички участници се изисква да имат вирусен товар по-голям или равен на 400 копия/ml и ≤ 2 антиретровирусни (ARV) класа, оставащи като подходящи за използване на изходно ниво поради резистентност, непоносимост, противопоказание или други свързани с безопасността опасения.

При скрининг участниците от рандомизираната кохорта са имали на разположение едно, но не повече от две активни ARV, които биха могли да се комбинират като част от ефикасна основна схема. 272 участници са получили или заслепено фостемсавир 600 mg два пъти дневно (n= 203), или плацебо (n= 69), като допълнение към тяхната текуща неуспешна схема, за 8 дни на функционална монотерапия. След ден 8 рандомизираните участници получават открито фостемсавир 600 mg два пъти дневно плюс оптимизирана основна терапия (ООТ). Рандомизираната кохорта е предоставила първични доказателства за ефикасността на фостемсавир.

В рамките на нерандомизираната кохорта 99 участници с липса на изцяло активно, разрешено ARV при скрининг се лекуват открито с фостемсавир 600 mg два пъти дневно плюс ООТ от ден 1 нататък. Използването на изследвано(и) лекарство(а) като компонент на ООТ се разрешава.

Таблица 7: Обобщение на демографските характеристики и характеристиките на изходно ниво в изпитването BRIGHTE-ITT-E популация

	Рандомизирана кохорта			Нерандомизирана кохорта FTR 600 mg BID (N=99)	ОБЩО (N=371)
	Плацебо ^a (N=69)	FTR 600 mg BID (N=203)	Общо (N=272)		
Пол, n (%)					
Мъжки	57 (83)	143 (70)	200 (74)	89 (90)	289 (78)
Възраст (години)^b					
Медиана	45,0	48,0	48,0	50,0	49,0
≥ 65 , n (%)	1(1)	9(4)	10(4)	2(2)	12(3)
Раса, n (%)					
Бяла	48 (70)	137 (67)	185 (68)	74 (75)	259 (70)
HIV-1 РНК на изходно ниво (\log_{10} c/ml)					
Медиана	4,6	4,7	4,7	4,3	4,6

	Рандомизирана кохорта			Нерандомизирана кохорта FTR 600 mg BID (N=99)	ОБЩО (N=371)
	Плацебо ^а (N=69)	FTR 600 mg BID (N=203)	Общо (N=272)		
CD4+ на изходно ниво (клетки/mm³)					
Медиана	100,0	99,0	99,5	41,0	80,0
CD4+ на изходно ниво (клетки/mm³), n (%)					
<20	17 (25)	55 (27)	72 (26)	40 (40)	112 (30)
<200	49(71)	150(73)	199(72)	79(79)	278(75)
Анамнеза за СПИН, n (%)^в					
Да	61 (88)	170 (84)	231 (85)	89 (90)	320 (86)
Години на лечение за инфекция с HIV, n (%)					
>15	40 (58)	142 (69)	182 (67)	80 (81)	262 (70)
Брой на предходни схеми на АРТ (включително настояща неуспешна схема) n (%)					
5 или повече	57 (83)	169 (83)	226 (83)	90 (91)	316 (85)
Брой на изцяло активни средства в оригиналната им ООТ n (%)					
0	1 (1)	15 (7)	16 (6)	80 (81)	96(26)
1	34 (49)	108 (53)	142 (52)	19 (19) ^г	161 (43)
2	34 (49)	80 (39)	114 (42)	0	114 (31)
Брой с анамнеза за коинфекция с хепатит В и/или С					
n (%)	6 (9)	15 (7)	21 (8)	8 (9)	29 (8)

^{а.} Участниците, рандомизирани в групата на плацебо, получават фостемсавир 600 mg BID по време на откритата фаза.

^{б.} Възрастта е приписана, когато не е предоставена пълната дата на раждане.

^{в.} Анамнеза за СПИН = да, ако участникът има най-нисък брой на CD4+ <200 клетки/mm³ или отговаря с „да“ на „Има ли участникът СПИН?“ в раздела за история на заболяването в CRF.

^{г.} N=15 (15 %) получават ибализумаб, който е изследвано средство към началото на BRIGHTE.

Анализът на първичната крайна точка, базиращ се на коригираното средно намаляване на HIV-1 РНК от ден 1 до ден 8 в рандомизираната кохорта, показва превъзходство на фостемсавир спрямо плацебо (съответно намаление с 0,79 спрямо 0,17 log₁₀; p<0,0001, популация с намерение за лечение и експозиция [ITT-E]) (Таблица 8).

Таблица 8: Промяна на плазмената HIV-1 РНК Log₁₀ (копия/ml) от ден 1 до ден 8 (рандомизирана кохорта) в изпитването BRIGHTE – ITT-E популация

Рандомизирано лечение	n	Коригирана средна ^а (95 % CI)	Разлика ^б (95 % CI)	p-стойност ^в
Плацебо	69	-0,166 (-0,326, -0,007)	-	-
Фостемсавир 600 mg два пъти дневно	201 ^г	-0,791 (-0,885, -0,698)	-0,625 (-0,810, -0,441)	<0,0001

^{а.} Средна коригирана в ден 1 log₁₀ HIV-1 РНК.

^{б.} Разлика: фостемсавир – плацебо

^{в.} Средна стойност на промяна на вирусния товар от изходно ниво (фостемсавир – плацебо) Забележка: p-стойност от тест на хомогенност на вариацията на Levene 0,2082.

^{г.} Двама участници (и двамата от групата на фостемсавир), които имат липсващи стойности на HIV-1 РНК в ден 1, не са включени в анализа.

На 8-ия ден 65 % (131/203) и 46 % (93/203) от участниците имат намаляване на вирусния товар от изходно ниво съответно > 0,5 log₁₀ c/ml и > 1 log₁₀ c/ml в групата на фостемсавир в сравнение със съответно 19 % (13/69) и 10 % (7/69) от участниците в групата на плацебо.

При анализ на подгрупа лекуваните с фостемсавир рандомизирани участници с HIV-1 РНК >1 000 c/ml на изходно ниво постигат медиана на намаляване на вирусния товар 1,02 log₁₀ c/ml в ден 8 в сравнение с 0,00 log₁₀ c/ml намаляване при участниците, лекувани заслепено с

плацебо.

Медианата на промяна на HIV-1 РНК \log_{10} c/ml от ден 1 до ден 8 на FTR функционална монотерапия е сходна при участници с вируси от подтип В и не от подтип В (F1, BF1 и С). На ден 8 се наблюдава намаляване на медианата на отговора при подтипове А1 (n=2) и АЕ (n=1), но големината на извадката е ограничена (Таблица 9).

Таблица 9: Промяна на HIV-1 РНК (\log_{10} c/ml) от ден 1 до ден 8 по HIV подтип на изходно ниво

Рандомизирана кохорта FTR 600 mg BID (N=203)								
Промяна на плазмената HIV-1 РНК (\log_{10} копия/ml) от ден 1 до ден 8								
HIV подтип на изходно ниво	n	Средна	SD	Медиана	Q1	Q3	Min.	Max.
n	199 ^a	-0,815	0,7164	-0,877	-1,324	-0,317	-2,70	1,25
В	159 ^a	-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
С	6	-0,888	0,6861	-0,823	-1,155	-0,558	-2,02	0,05
А1	2	-0,095	0,3155	-0,095	-0,318	0,128	-0,32	0,13
АЕ	1	0,473		0,473	0,473	0,473	0,47	0,47
Други ^b	7	-0,787	1,0674	-1,082	-1,529	-0,034	-2,11	1,16

Забележка: FTR монотерапия се отнася за функционална монотерапия, където FTR се дава на фона на неуспешна антиретровирусна терапия.

^a. Брой на участници с налични данни и в двата дни: ден 1 и ден 8

^b. Включват други (n): Не са анализирани/Не са съобщавани (1), G (2); Рекомбинантен вирус/Комбинации (4).

Вирусологичните резултати от анализ тип Snapshot на ИТТ-Е в седмиците 24, 48 и 96 са показани в Таблица 10 и 11, съответно за рандомизираната и нерандомизираната кохорта.

Таблица 10: Вирусологични резултати (HIV-1 РНК <40 копия/ml) в седмица 24, 48 и 96 при фостемсавир (600 mg два пъти дневно) плюс оптимизирана основна терапия (рандомизирана кохорта) в изпитването BRIGHTE (ITT-E популация, алгоритъм от типа Snapshot)

	Фостемсавир 600 mg два пъти дневно		
	Седмица 24 (N = 272)	Седмица 48 (N = 272)	Седмица 96 (N = 272)
HIV-1 РНК <40 копия/ml	53 %	54 %	60 %
HIV-1 РНК ≥ 40 копия/ml	40 %	38 %	30 %
Данни в прозореца не <40 копия/ml	32 %	26 %	12 %
Прекратено поради липса на ефикасност	<1 %	2 %	4 %
Прекратено поради други причини, докато не са супресирани	1 %	3 %	6 %
Промяна в схемата на ART	6 %	7 %	8 %
Липса на вирусологични данни	7 %	8 %	10 %
Причини			
Прекратено участие/проучвано лекарство поради нежелано събитие или смърт	4 %	5 %	6 %
Прекратено участие/проучвано лекарство поради други причини	2 %	3 %	3 %
Липсват данни по време на прозореца, но ги има в проучването	1 %	<1 %	2 %
HIV-1 РНК <40 копия/ml по ковариати на изходно ниво n/N (%)			
Плазмен вирусен товар на изходно ниво (копия/ml)			
<100 000	116/192 (60 %)	118/192 (61 %)	124/192 (65 %)
≥100 000	28/80 (35 %)	28/80 (35 %)	39/80 (49 %)
CD4+ на изходно ниво (клетки/mm³)			
<20	23/72 (32 %)	25/72 (35 %)	33/72 (46 %)
20 до <50	12/25 (48 %)	12/25 (48 %)	14/25 (56 %)
50 до <200	59/102 (58 %)	59/102 (58 %)	62/102 (61 %)
≥200	50/73 (68 %)	50/73 (68 %)	54/73 (74 %)
Брой изцяло активни и налични антиретровирусни (ARV) класове при първоначална ООТ			
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 %)
Отговор от DTG като компонент на ООТ			
DTG	129/229 (56 %)	127/229 (55 %)	146/229 (64 %)
DTG (веднъж дневно)	35/58 (60 %)	34/58 (59 %)	40/58 (69 %)
DTG (два пъти дневно)	94/171 (55 %)	93/171 (54 %)	106/171 (62 %)
Без DTG	15/43 (35 %)	19/43 (44 %)	17/43 (40 %)
Отговор от DTG и DRV като компонент на ООТ			
DTG и DRV	68/117 (58 %)	60/117 (51 %)	75/117 (64 %)
С DTG, без DRV	61/112 (54 %)	67/112 (60 %)	71/112 (63 %)
Без DTG, с DRV	5/17 (29 %)	8/17 (47 %)	8/17 (47 %)
Без DTG, Без DRV	10/26 (38 %)	11/26 (42 %)	9/26 (35 %)
Пол			
Мъжки	104/200 (52 %)	102/200 (51 %)	118/200 (59 %)
Женски	40/72 (56 %)	44/72 (61 %)	45/72 (63 %)

Раса			
Бяла	90/185 (49 %)	92/185 (50 %)	103/185 (56 %)
Чернокожи или афро-американци/друга	54/87 (62 %)	54/87 (62 %)	60/87 (69 %)
Възраст (години)			
<50	81/162 (50 %)	81/162 (50 %)	96/162 (59 %)
≥50	63/110 (57 %)	65/110 (59 %)	67/110 (61 %)

N = Брой участници в рандомизираната кохорта.

ООТ = оптимизирана основна терапия; DRV = Дарунавир; DTG = Долутегравир

* Включва участници, които никога не са започвали ООТ, неправилно са разпределени в рандомизираната кохорта или са имали едно или повече налични активни антиретровирусни средства при скрининг, но не са ги използвали като част от първоначалната ООТ.

В рандомизираната кохорта вирусен товар <200 HIV-1 РНК копия/ml постигат 68 %, 69 % и 64 % от участниците съответно в седмица 24, 48 и 96. В тези времеви точки делът на участниците с вирусен товар <400 HIV-1 РНК копия/ml е съответно 75 %, 70 % и 64 % (ИТТ-Е, алгоритъм от типа Snapshot). Средните промени в броя на CD4+ Т-клетките от изходно ниво продължават да се увеличават с времето (т.е. 90 клетки/mm³ в седмица 24, 139 клетки/mm³ в седмица 48 и 205 клетки/mm³ в седмица 96). Въз основа на поданализ в рандомизираната кохорта участниците с най-малък брой CD4+ Т-клетки на изходно ниво (<20 клетки/mm³) имат сходно увеличаване на броя на CD4+ във времето в сравнение с участниците с по-голям брой CD4+ Т-клетки на изходно ниво (>50, >100, >200 клетки/mm³).

Таблица 11: Вирусологични резултати (HIV-1 РНК <40 копия/ml) в седмица 24, 48 и 96 при фостемсавир (600 mg два пъти дневно) плюс оптимизирана основна терапия (нерандомизирана кохорта) в проучването BRIGHTE (ИТТ-Е популация, алгоритъм от типа Snapshot)

	Фостемсавир 600 mg два пъти дневно		
	Седмица 24 (N = 99)	Седмица 48 (N = 99)	Седмица 96 (N = 99)
HIV-1 РНК <40 копия/ml	37 %	38 %	37 %
HIV-1 РНК ≥ 40 копия/ml	55 %	53 %	43 %
Данни в прозореца не <40 копия/ml	44 %	33 %	15 %
Прекратено поради липса на ефикасност	0 %	2 %	3 %
Прекратено поради други причини, докато не са супресирани	2 %	3 %	6 %
Промяна в схемата на АРТ	8 %	14 %	19 %
Липса на вирусологични данни	8 %	9 %	19 %
Причини			
Прекратено участие/проучвано лекарство поради нежелано събитие или смърт	4 %	7 %	14 %
Прекратено участие/проучвано лекарство поради други причини	0 %	2 %	4 %
Липсват данни по време на прозореца, но ги има в проучването	4 %	0 %	1 %

В нерандомизираната кохорта (участници без налични изцяло активни и разрешени ARV при скрининг) делът на участници с HIV-1 РНК <200 копия/ml е 42 %, 43 % и 39 %, а делът на участници с HIV-1 РНК <400 копия/ml е съответно 44 %, 44 % и 40 % в седмица 24, 48 и 96 (ИТТ-Е, алгоритъм от типа Snapshot). Средните промени в броя на CD4+ клетките от изходно ниво се увеличават във времето: 41 клетки/mm³ в седмица 24, 64 клетки/mm³ в седмица 48 и 119 клетки/mm³ в седмица 96.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Rukobia в една или повече подгрупи на педиатричната популация при HIV инфекция (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на темсавир след приложение на фостемсавир е сходна при здрави и инфектирани с HIV-1 участници. При инфектирани с HIV-1 участници интериндивидуалната вариабилност (%CV) на C_{max} на плазмен темсавир и AUC варира от 20,5 до 63 % и C_t от 20 до 165 %. Интериндивидуалната вариабилност при пероралния клирънс и централния обем на разпределение при перорално приложение, изчислени от фармакокинетичен популяционен анализ при здрави участници от избрани проучвания Фаза I и инфектирани с HIV-1 пациенти са съответно 43 % и 48 %.

Абсорбция

Фостемсавир е предлекарство, което се метаболизира до темсавир чрез алкална фосфатаза на луминалната повърхност на тънките черва и обикновено не се открива в плазмата след перорално приложение. Активният метаболит, темсавир, лесно се абсорбира с медиана на време за достигане на максимална плазмена концентрация (T_{max}) 2 часа след доза (на гладно). Темсавир се абсорбира в тънките черва и цекума/проксималната възходяща част на дебелото черво.

Фармакокинетичните параметри след многократни перорални дози фостемсавир 600 mg два пъти дневно при инфектирани с HIV-1 възрастни участници са показани в Таблица 12.

Таблица 12: Фармакокинетични параметри на темсавир след перорално приложение на многократни дози фостемсавир 600 mg два пъти дневно

Фармакокинетичен параметър	Средна геометрична стойност (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)

а. Въз основа на популяционен фармакокинетичен анализ със или без храна, в комбинация с други антиретровирусни лекарства.

CV = коефициент на вариация.

Абсолютната бионаличност на темсавир е 26,9 % след перорално приложение на единична доза фостемсавир 600 mg.

Ефект на храната

Бионаличността на темсавир (AUC) не се повлиява от стандартна храна (приблизително 423 kcal, 36 % мазнини), но се увеличава до 81 % при храна с високо съдържание на мазнини (приблизително 985 kcal, 60 % мазнини), което не се счита за клинично значимо. Независимо от калориите и съдържанието на мазнини, храната няма влияние върху C_{max} на плазмения темсавир.

Разпределение

Темсавир се свързва приблизително 88 % с човешките плазмени протеини въз основа на *in vivo* данни. Човешкият серумен албумин участва в най-голяма степен в свързването на темсавир с плазмени протеини при хора. Обемът на разпределение на темсавир в стационарно състояние (V_{ss}) след интравенозно приложение се изчислява на 29,5 l. Съотношението кръв-плазма на C_{max} на радиоизотопно маркиран въглерод е приблизително 0,74, което показва минимална връзка на темсавир или неговите метаболити с червените кръвни клетки. Свободната фракция на темсавир в плазмата е приблизително от 12 до 18 % при здрави доброволци, 23 % при

участници с тежко чернодробно увреждане и 19 % при участници с тежко бъбречно увреждане, и 12 % при инфектирани с HIV-1 пациенти.

Биотрансформация

In vivo темсавир се метаболизира главно чрез естерна хидролиза (36,1 % от приложената доза) и вторично чрез медирано от CYP3A4 оксидативни (21,2 % от приложената доза) пътища. Другите не CYP3A4 метаболити съставляват 7,2 % от приложената доза. Глюкуронирането е незначителен метаболитен път (<1 % от приложената доза).

Темсавир се метаболизира екстензивно, допринасяйки за факта, че само 3 % от приложената доза се открива в човешката урина и фецес. Темсавир се биотрансформира в два преобладаващи циркулиращи неактивни метаболита, BMS-646915 (продукт на хидролиза) и BMS-930644 (продукт на N-деалкилиране).

Взаимодействия

Не се очакват значителни взаимодействия, когато фостемсавир се прилага едновременно със субстрати на CYP, уридин дифосфат глюкуронилтрансферази (UGT), P-gp, протеин на мултилекарствена резистентност (MRP)2, експортната помпа за жлъчни соли (BSEP), натриево-зависим таурохолат котранспортен полипептид (NTCP), OAT1, OAT3, транспортери на органични катиони (OCT)1 и OCT2 въз основа на *in vitro* данни и клинични данни за лекарствено взаимодействие. Въз основа на *in vitro* данни темсавир и неговите два метаболита (BMS-646915 и BMS-930644) инхибират протеина за екструзия на множество лекарства и токсини (MATE)1/2K. Малко вероятно е това взаимодействие да има клинично значение.

Елиминиране

Темсавир има терминален полуживот от приблизително 11 часа. Плазменият клирънс на темсавир след интравенозно приложение е 17,9 l/ч, а привидният клирънс (CL/F) след перорално приложение е 66,4 l/ч. След перорално приложение на единична доза 300 mg радиоизотопно маркиран с ¹⁴C фостемсавир в едно проучване за баланс на масите при хора съответно 51 % и 33 % от радиоактивността се установява в урината и фецеса. Въз основа на ограничено събиране на жлъчка в това проучване (от 3 до 8 часа след доза) билиарният клирънс допринася за 5 % от радиоактивната доза, което предполага, че фракция на фекалната екскреция е от билиарната екскреция.

Линейност/нелинейност

След еднократно и многократно приложение на фостемсавир ER таблетки повишаването на плазмената експозиция на темсавир (C_{max} и AUC) изглежда пропорционално на дозата или малко по-голямо, отколкото пропорционално на дозата, при инфектирани с HIV-1 участници.

Специални популации пациенти

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на темсавир не е оценена при деца и юноши на възраст под 18 години.

Старческа възраст

Популационен фармакокинетичен анализ на темсавир с използване на данни от инфектирани с HIV-1 възрастни показва, че няма клинично значим ефект на възрастта върху експозицията на темсавир.

Фармакокинетичните данни за темсавир при участници на възраст над 65 години са ограничени. Пациентите в старческа възраст може да са по-чувствителни към индуцирано от лекарство удължаване на QT интервала (вж. точка 4.4).

Бъбречно увреждане

Ефектът на бъбречно увреждане върху експозицията на темсавир след единична доза 600 mg фостемсавир е оценен в едно отворено проучване на 30 възрастни участници с нормална бъбречна функция, леко, умерено и тежко бъбречно увреждане и участници с ESRD на хемодиализа (n=6 на група). Въз основа на креатининовия клирънс (CL_{Cr}), както следва: $60 \leq \text{CL}_{Cr} \leq 89$ (леко), $30 \leq \text{CL}_{Cr} < 60$ (умерено), $\text{CL}_{Cr} < 30$ (тежко и ESRD на хемодиализа) ml/min, бъбречното увреждане няма клинично значим ефект върху фармакокинетичните параметри на експозицията (C_{max} и AUCs) на темсавир (общ и несвързан). Средната несвързана фракция (fu) TMR за групата с тежко бъбречно увреждане е приблизително 58 % по-висока в сравнение с групата с нормална бъбречна функция. Прогнозираните чрез регресионен модел средни увеличения на плазмените TMR (несвързана фракция) C_{max} и AUC са $\leq 15\%$, а за $\text{AUC} \leq 30\%$ за групите с леко, умерено и тежко бъбречно увреждане. C_{max} (свързан и несвързан) е по-ниска спрямо прага на C_{max} от приблизително 4,2-пъти увеличение (7 500 ng/ml), установено въз основа на повлияването от експозиция на темсавир. Темсавир не се изчиства лесно при хемодиализа, като приблизително 12,3 % от приложената доза се отстранява по време на 4-часов сеанс на диализа. Започната 4 часа след доза на темсавир хемодиализа се свързва със средно 46 % повишаване на C_{max} на плазмения общ темсавир и средно 11 % понижаване на AUC по отношение на фармакокинетиката на хемодиализа.

Чернодробно увреждане

Ефектът на чернодробно увреждане върху експозицията на темсавир след единична доза 600 mg фостемсавир е оценен в едно отворено проучване при 30 възрастни участници с нормално (n=12), леко (степен А по Child-Pugh, n=6), умерено (степен В по Child-Pugh, n=6), и тежко (степен С по Child-Pugh, n=6) чернодробно увреждане. При пациенти с леко до тежко чернодробно увреждане повишената експозиция на несвързана и обща C_{max} и AUC е в диапазона от 1,2 до 2,2 пъти. Въпреки това горните граници на 2-странния 90 % CI за влиянието на чернодробно увреждане върху C_{max} на плазмения общ и несвързан темсавир са по-ниски, отколкото прага на C_{max} от приблизително 4,2-пъти увеличаване (7 500 ng/ml), установен въз основа на повлияването от експозиция на темсавир (вж. точка 5.1 – Ефекти върху електрокардиограмата).

Пол

Популационните фармакокинетични анализи не показват клинично значим ефект на пола върху експозицията на темсавир. От включените в анализа 764 участници 216 (28 %) са жени.

Раса

Популационните фармакокинетични анализи не показват клинично значим ефект на расата върху експозицията на темсавир.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Канцерогенност и мутагенност

Нито фостемсавир, нито темсавир са мутагенни или кластогенни при използване на *in vitro* тестове в бактерии и култивирани клетки на бозайници и *in vivo* при микронуклеарен тест при плъхове. Фостемсавир не е канцерогенен в дългосрочни проучвания при мишки и плъхове след перорално приложение със сонда съответно до 26 и 100 седмици.

Репродуктивна токсичност

При плъхове мъжкият фертилитет не се засяга при TMR експозиции до 125 пъти над експозицията при хора при препоръчителна доза въпреки тестикуларната и епидидимната токсичност. Женският фертилитет и ранната бременност също не се засягат сериозно при експозиции до 186 пъти експозицията при хора при препоръчителна доза. Макар че в отделно проучване на разпределението при бременни плъхове се демонстрира ембриофетална

експозиция при перорално приложение на ^{14}C -FTR, не са забелязани ефекти върху ембриофеталното развитие при тези видове при експозиции до 200 пъти над експозицията при хора при препоръчителна доза. При зайци ембриофеталното развитие също не се засяга при експозиции до 30 пъти над експозицията при хора при препоръчителна доза. Пренаталното и постнаталното развитие включително достигане на полова зрялост и обучителна памет при потомството не се повлиява при плъхове при експозиции до 50 пъти над експозицията при хора при препоръчителна доза. При експозиции на майката до 130 пъти над AUC при хора при препоръчителна доза е отбелязана намалена постнатална жизненост при потомството, дължаща се на увеличена лактационна експозиция на TMR. TMR се открива в млякото на плъхове в период на лактация и в кръвта на малките, с експозиция по време на лактация.

Токсичност при многократно прилагане

Фостемсавир е оценен в проучвания за токсичност при многократно прилагане при плъхове (до 26 седмици) и при кучета (до 39 седмици). Сърдечносъдовите телеметрични проучвания показват, че FTR и TMR минимално удължават QT интервала при кучета (приблизително от 8 до 18 msec) при плазмени концентрации на TMR $>2 \times \text{RHD } C_{\text{max}}$. Основните находки са тестикуларна токсичност (дегенерация на семенния епител, понижаване на подвижността на сперматозоидите и морфологични промени на сперматозоидите), бъбречна токсичност (понижаване на рН на урината, бъбречна тубуларна дилатация, увеличено тегло на бъбрека и на обема на урината), надбъбречна токсичност (ангиектазия, увеличен размер и тегло на жлезата) и чернодробна токсичност (чернодробни каналикуларни отлагания на жлъчен пигмент и отлагания на пигмент липофусцин в купферовите клетки). Тези находки се наблюдават само при плъхове (при системни експозиции ≥ 30 пъти над клиничната експозиция при хора от 600 mg два пъти дневно въз основа на AUC) с изключение на съобщената при кучета чернодробна токсичност (при многократни експозиции ≥ 3). Преобладаващата част от тези ефекти зависят от времетраенето и са обратими при спиране на лечението.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Хидроксипропилцелулоза
Хипромелоза
Колоиден безводен силициев диоксид
Магнезиев стеарат

Таблетна обвивка

Поли(винилов алкохол)
Титанов диоксид (E171)
Макрогол 3350
Талк
Железен оксид жълт (E172)
Железен оксид червен (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бели бутилки от полиетилен с висока плътност (HDPE), затворени с полипропиленови запушалки, защитени от деца, с полиетиленово индукционно термозапечатано покритие. Всяка опаковка се състои от една или три бутилки, всяка от които съдържа 60 таблетки с удължено освобождаване.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 04 февруари 2021 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ
ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rukobia 600 mg таблетки с удължено освобождаване
фостемсавир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа фостемсавир трометамин, еквивалентен на 600 mg фостемсавир.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Таблетка с удължено освобождаване
60 таблетки с удължено освобождаване

180 (3 бутилки по 60) таблетки с удължено освобождаване

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

rukobia

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rukobia 600 mg таблетки с удължено освобождаване
фостемсавир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа фостемсавир трометамин, еквивалентен на 600 mg фостемсавир.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

60 таблетки с удължено освобождаване

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ViiV Healthcare BV

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1518/001

EU/1/20/1518/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Rukobia 600 mg таблетки с удължено освобождаване фостемсавир (fostemsavir)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Rukobia и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Rukobia
3. Как да приемате Rukobia
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Rukobia
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Rukobia и за какво се използва

Rukobia съдържа фостемсавир и е вид лекарство за ХИВ (антиретровирусно) известно като *инхибитор на прикрепване (ИП)*. То действа чрез прикрепване към вируса и след това го блокира да не навлиза във Вашите кръвни клетки.

Rukobia се използва с други антиретровирусни лекарства (*комбинирана терапия*) за лечение на ХИВ инфекция при възрастни с ограничени възможности за лечение (другите антиретровирусни лекарства не са достатъчно ефективни или не са подходящи).

Rukobia не лекува ХИВ инфекцията; то намалява количеството на вируса във Вашия организъм и поддържа ниско неговото ниво. Като се има предвид, че ХИВ намалява броя на CD4 клетките в организма Ви, то поддържа ХИВ на ниско ниво и също така увеличава броя на CD4 клетките в кръвта Ви. CD4 клетките са вид бели кръвни клетки, които са важни за организма Ви в борбата с инфекцията.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Rukobia

Не приемайте Rukobia

- ако сте **алергични към фостемсавир** или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако приемате някое от следните лекарства:
 - **карбамазепин** или **фенитоин** (използвани за лечение на **епилепсия** и предотвратяване на гърчове (припадък))
 - **митотан** (за лечение на различни видове **рак**)
 - **ензалутамид** (за лечение на **рак на простатата**)

- **рифампицин** (за лечение на някои **бактериални инфекции** като **туберкулоза**)
- лекарства, които съдържат **жълт кантарион** (*Hypericum perforatum*) (билков продукт, използван при **депресия**)

➔ **Ако смятате, че нещо от посоченото по-горе се отнася за Вас, не приемайте Rukobia, докато не се консултирате с Вашия лекар.**

Предупреждения и предпазни мерки Състояния, за които трябва да следите

Някои хора, които приемат лекарства за лечение на ХИВ инфекция, развиват други състояния, които могат да са сериозни. Те включват:

- инфекции и възпаление
- ставна болка, скованост и костни проблеми.

Трябва да познавате важните признаци и симптоми, за които да следите, докато приемате Rukobia.

➔ Вижте точка 4 на тази листовка.

Преди да приемете Rukobia, Вашия лекар трябва да знае

- дали имате или сте имали **сърдечни проблеми**, или дали сте забелязали някакви необичайни промени в сърдечния ритъм (като прекалено бързо или прекалено бавно биене). Rukobia може да повлияе сърдечния ритъм.
- дали имате или сте имали **чернодробно заболяване**, включително хепатит В или хепатит С.

➔ **Говорете с Вашия лекар**, ако това се отнася за Вас. Възможно е да се наложи да Ви се направят допълнителни изследвания, включително кръвни изследвания, докато приемате Вашите лекарства.

Ще трябва да Ви се правят редовни кръвни изследвания

Докато приемате Rukobia, Вашият лекар ще Ви прави редовни кръвни изследвания, за да измери количеството на ХИВ в кръвта Ви и да провери за нежелани реакции. Повече информация за тези нежелани реакции ще намерите в **точка 4** на тази листовка.

Поддържайте редовно контакт с Вашия лекар

Rukobia помага да се контролира състоянието Ви, но не лекува ХИВ инфекцията. Трябва да приемате лекарството всеки ден, за да предотвратите влошаване на Вашето заболяване. Тъй като Rukobia не лекува ХИВ инфекцията, може да развиете други инфекции и заболявания, свързани с ХИВ инфекция.

➔ **Поддържайте редовно контакт с Вашия лекар и не спирайте да приемате Rukobia без съвет от Вашия лекар.**

Деца и юноши

Rukobia не се препоръчва за деца на възраст под 18 години, тъй като лекарството не е проучвано в тази възрастова група.

Други лекарства и Rukobia

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Rukobia не трябва да се приема с някои други лекарства

Не приемайте Rukobia, ако приемате някое от следните лекарства:

- **карбамазепин** или **фенитоин** за лечение на **епилепсия** и предотвратяване на гърчове
- **митотан**, за лечение на различни видове **рак**
- **ензалутамид**, за лечение на **рак на простатата**
- **рифампицин**, за лечение на някои **бактериални инфекции** като **туберкулоза**
- продукти, които съдържат **жълт кантарион** (*Hypericum perforatum*) (билков продукт)

срещу депресия).

Следното лекарство не се препоръчва заедно с Rukobia:

- елбасвир/гразопревивр за лечение на хепатит С инфекция.

➔ **Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако се лекувате с това лекарство.**

Някои лекарства могат да повлияят действието на Rukobia

Или може да увеличат вероятността да получите нежелани реакции. Rukobia също така може да повлияе върху действието на някои други лекарства.

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате някое от лекарствата от следния списък:

- амиодарон, дизопирамид, ибутилид, прокаинамид, хинидин или соталол, използвани за лечение на **сърдечни заболявания**
- статини (аторвастатин, флувастатин, питавастатин, розувастатин или симвастатин), използвани за **понижаване на нивата на холестерол**
- етинилестрадиол, използван за **контрол на раждаемостта**
- тенофовир алафенамид, използван като **антиретровирусно средство**.

➔ **Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от тези лекарства.** Вашият лекар може да реши да коригира дозата Ви или че се нуждаете от допълнителни прегледи.

Бременност

Ако сте **бременна, смятате, че може да сте бременна** или **планирате бременност, не приемайте Rukobia**, без да се посъветвате с Вашия лекар. **Вашият лекар** ще обсъди с Вас ползата и риска за детето Ви от приема на Rukobia, докато сте бременна.

Кърмене

Не се препоръчва кърмене при жени, които са HIV-положителни, тъй като HIV инфекцията може да се предаде на бебето чрез кърмата.

Не е известно дали съставките на Rukobia могат да преминат в кърмата и да навредят на детето Ви.

Ако кърмите или смятате да кърмите, **трябва да обсъдите това с Вашия лекар възможно най-скоро.**

Шофиране и работа с машини

Rukobia може да предизвика замайване и други нежелани реакции, които да доведат до намаляване на вниманието.

Не шофирайте и не работете с машини, освен ако не сте сигурни, че не сте засегнати.

3. Как да приемате Rukobia

Винаги приемайте Rukobia точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

- **Обичайната доза Rukobia е една таблетка 600 mg два пъти дневно.**
- **Таблетката Rukobia трябва да се гълта цяла с малко течност. Не дъвчете, не чупете и не разтрошавайте таблетките** – ако направите това, има опасност лекарството да се освободи твърде бързо в организма Ви.
- Rukobia може да се приема **със или без храна.**

Ако сте приели повече от необходимата доза Rukobia

Ако сте приели прекалено много таблетки Rukobia, **свържете се с Вашия лекар или фармацевт**. Ако е възможно, покажете им опаковката на Rukobia.

Ако сте пропуснали да приемете Rukobia

Приемете я веднага след като си спомните. Въпреки това, ако е време да приемете следващата доза, прескочете пропуснатата доза и приемете следващата доза в обичайното време. **Не вземайте двойна доза**, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако не сте сигурни какво да направите, **попитайте Вашия лекар или фармацевт**.

Ако спрете приема на Rukobia

Не спирайте приема на Rukobia преди да сте се консултирали с Вашия лекар. Приемайте Rukobia толкова дълго, колкото е препоръчал Вашият лекар, за да контролирате Вашата ХИВ инфекция и да предотвратите влошаване на Вашето заболяване. Не спирайте приема, освен ако Вашият лекар не Ви е казал да направите това.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, **попитайте Вашия лекар или фармацевт**.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава, **затова е много важно да уведомявате Вашия лекар за всички промени в здравословното Ви състояние**.

Симптомите на инфекция и възпаление са чести (може да засегнат до 1 на 10 човека)

Хората с напреднала ХИВ инфекция (СПИН) имат слаба имунна система и е по-вероятно да развият сериозни инфекции (*опортюнистични инфекции*). След започване на лечението, имунната система става по-силна, така че организъмът започва да се бори с инфекциите. Може да се развият симптоми на инфекции и възпаление, причинени от:

- стари, скрити инфекции, които се обострят отново, тъй като организъмът се бори с тях
- погрешно атакуване от страна на имунната система на здрави тъкани на организма (*автоимунни нарушения*).

Симптомите на автоимунни нарушения може да се развият много месеци, след като започнете приема на лекарството за лечение на Вашата ХИВ инфекция.

Симптомите могат да включват:

- **мускулна слабост** и/или **болка**
- **болка в ставите** или **подуване**
- **слабост**, която започва от ръцете и краката и постепенно обхваща цялото тяло
- **сърцебиене** или **треперене**
- **прекомерно неспокойство** и **движение** (*хиперактивност*)

Ако получите някакви симптоми на инфекции и възпаление или ако забележите някой от горните симптоми:

- ➔ **Трябва незабавно да кажете на Вашия лекар**. Не приемайте други лекарства за инфекцията без съвет от Вашия лекар.

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от един на 10 човека):

- гадене
- диария
- повръщане
- болка в стомаха (*коремна болка*)
- главоболие
- обрив.

→ **Говорете с Вашия лекар**, ако получите някакви нежелани реакции.

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 човека):

- лошо храносмилане (*диспепсия*)
- умора
- нарушение на сърдечния ритъм, което се наблюдава в електрокардиограмата (*удължаване на QT интервала*)
- мускулна болка (*миалгия*)
- усещане за сънливост
- замаяност
- нарушение на вкуса (*дисгеузия*)
- газове
- безсъние (*инсомния*)
- сърбеж (*пруритус*).

→ **Говорете с Вашия лекар**, ако получите някакви нежелани реакции.

Някои нежелани реакции може да се видят само при кръвни изследвания и може да не се появят веднага, след като започнете да приемате Rukobia.

Чести нежелани реакции, които могат да се проявят в кръвните изследвания, са:

- повишаване на нивата на ензими, произвеждани в мускулите (креатин фосфокиназа, индикатор за мускулно увреждане)
- повишаване на нивото на креатинин, индикатор за това колко добре работят бъбреците Ви
- повишаване на нивата на ензими, произвеждани в черния дроб (трансаминази, индикатор за чернодробно увреждане).

Други нежелани реакции, които могат да се проявят в кръвните изследвания

При някои хора възникват други нежелани реакции, но тяхната точна честота е неизвестна:

- повишаване на нивото на билирубин (вещество, произвеждано от черния дроб) в кръвта.

Болка в ставите, скованост и проблеми с костите

Някои хора, получаващи комбинирана терапия за ХИВ, развиват състояние, наречено *остеонекроза*. При това състояние части от костните тъкани умират поради намалено кръвоснабдяване на костта. По-вероятно е хората да развият това състояние:

- ако продължително време са приемали комбинирана терапия
- ако също така приемат и противовъзпалителни лекарства, наречени кортикостероиди
- ако употребяват алкохол
- ако имунната им система е много слаба
- ако са с наднормено тегло.

Признаците на остеонекроза включват:

- скованост в ставите
- болки в ставите (особено в тазобедрената, коляното или рамото)
- затруднение при движение.

Ако забележите някой от тези симптоми:

→ Трябва да кажете на Вашия лекар.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Rukobia

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте Rukobia след срока на годност, отбелязан върху картонената кутия и бутилката след „Годен до:“.

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Rukobia

- Активно вещество: фостемсавир. Всяка таблетка съдържа фостемсавир трометамин, еквивалентен на 600 mg фостемсавир.
- Други съставки: хидроксипропилцелулоза, хипромелоза, колоиден безводен силициев диоксид, магнезиев стеарат, поли(винилов алкохол), титанов диоксид (E171), макрогол 3350, талк, железен оксид жълт (E172), железен оксид червен (E172).

Как изглежда Rukobia и какво съдържа опаковката

Rukobia 600 mg таблетки с удължено освобождаване са бежови, овални, двойноизпъкнали таблетки, с приблизително 19 mm дължина, 10 mm ширина и 8 mm дебелина, филмирани таблетки и с означение „SV 1V7“ от едната страна.

Всяка опаковка се състои от една или три бутилки, всяка от които съдържа 60 таблетки с удължено освобождаване.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Nederland

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

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@viiivhealthcare.com

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

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

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

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

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ /ГГГГ}.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>