

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rukobia 600 mg pilloli li jerġu l-mediċina bil-mod

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola li terġi l-mediċina bil-mod fiha fostemsavir tromethamine ekwivalenti għal 600 mg fostemsavir.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola li terġi l-mediċina bil-mod

Pilloli ovali, beige, miksijin b'rita, bikonvessi, b'tul ta' madwar 19-il mm, wisa' ta' 10 mm, u f'xuna ta' 8 mm u mnaqqxa b'"SV 1V7" fuq naħa waħda.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Rukobia, flimkien ma' antiretrovirali oħra, huwa indikat għat-trattament ta' adulti b'infazzjoni tal-HIV-1 rezistenti għal mediċini multipli li għalihom altrimenti ma jkunx possibbli li jinbena kors antivirali soppressiv (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Rukobia għandu jiġi preskritt minn tobbja b'esperjenza fl-immaniġġjar ta' infazzjoni tal-HIV.

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata hija ta' 600 mg ta' fostemsavir darbtejn kuljum.

Doži maqbuża

Jekk il-pazjent jaqbeż doża ta' fostemsavir, il-pazjent għandu jieħu d-doża li tkun inqabżet hekk kif il-pazjent jiftakar, sakemm ma jkunx kważi sar il-ħin għad-doża li jmiss. F'dan il-każ, id-doża maqbuża għandha tinqabeż u d-doża li jmiss għandha tittiehed skont l-iskeda regolari. Il-pazjent m'għandux jieħu doża doppja biex ipatti għad-doża li jkun nesa jieħu.

Anzjani

Mhu meħteġ l-ebda aġġustament fid-dożaġġ (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Indeboliment tal-kliwi

M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-dożaġġ għal pazjenti b'indeboliment tal-kliwi jew dawk fuq emodjalizi (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-dożaġġ f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' fostemsavir fit-tfal u fl-adolexxenti li għandhom inqas minn 18-il sena ma ġewx determinati s'issa. *Data* disponibbli hija deskritta fis-sezzjoni 5.2, iżda ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar pożoloġija.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali.

Fostemsavir jista' jittiehed mal-ikel jew mingħajru (ara sezzjoni 5.2). Il-pillola li terġi l-medicina bil-mod għandha tinbela' s'ha mal-ilma, u m'għandhiex tintmagħad, titfarrak jew tinqasam.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

L-għoti flimkien ma' indutturi qawwija ta' CYP3A li jinkludu, iżda mhumiex limitati għal: carbamazepine, phenytoin, mitotane, enzalutamide, rifampicin u St John's wort (see section 4.5).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Sindrome infjammatorju ta' rikostituzzjoni immuni

F'pazjenti infettati bl-HIV b'defiċjenza immuni severa fiż-żmien tal-bidu ta' terapija antiretrovirali (ART), tista' ssehh reazzjoni infjammatorja għal infezzjonijiet opportunistiċi asintomatiċi jew residwali u tikkawża kundizzjonijiet kliniċi serji, jew aggravar tas-sintomi. Tipikament, reazzjonijiet bħal dawn ġew osservati fl-ewwel ftit ġimgħat jew xhur mill-bidu ta' ART. Eżempji rilevanti huma retinite ċitomegalovirus, infezzjonijiet mikobatterjali ġeneralizzati u/jew fokali u pulmonite Pneumocystis jiroveci (dak li qabel kien *P. carinii*). Kwalunkwe sintomu ta' infjammazzjoni għandu jiġi evalwat mingħajr dewmien u għandu jinbada trattament meta jkun meħtieġ. Disturbi awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves, epatite awtoimmuni, polimijożite u s-sindrome ta' Guillain-Barre) ġew irrappurtati wkoll li jseħhu fl-isfond ta' rikostituzzjoni immuni, madankollu, iż-żmien għall-bidu huwa aktar varjabbli, u jista' jsehh ħafna xhur wara l-bidu tat-trattament u xi kultant jista' jkun preżentazzjoni atipika.

Titwil tal-QTc

Doża supratherapewtika (b' C_{max} ta' madwar 4.2 darbiet id-doża terapewtika) ta' fostemsavir ġiet murija li ttawwal b'mod sinifikanti l-intervall QTc tal-elettrokardjogramma (ara sezzjoni 5.1). Fostemsavir għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti bi storja medika ta' titwil tal-intervall QT, meta jingħata flimkien ma' medicina b'riskju magħruf ta' Torsade de Pointes (eż. amiodarone, disopyramide, ibutilide, procainamide, quinidine, jew sotalol) jew f'pazjenti b'mard kardijaku diġà eżistenti rilevanti. Pazjenti anzjani jistgħu jkunu aktar suxxettibbli għal titwil tal-intervall QT indott mill-medicina.

Pazjenti b'koinfezzjoni bil-virus tal-epatite B jew C

Huwa rakkomandat monitoraġġ tal-kimiċi tal-fwied f'pazjenti b'koinfezzjoni tal-epatite B u/jew C. Pazjenti b'epatite B jew C kronika u ttrattati b'terapija antiretrovirali kombinata huma f'riskju miżjud ta' reazzjonijiet avversi tal-fwied severi u potenzjalment fatali. F'każ ta' terapija antivirali konkomitanti għall-epatite B jew C, jekk jogħġbok irreferi wkoll għall-informazzjoni rilevanti tal-prodott għal dawn il-prodotti mediċinali.

Infezzjonijiet opportunistiċi

Il-pazjenti għandhom jiġu avżati li fostemsavir jew kwalunkwe terapija antiretrovirali oħra ma tfejjaqx l-infezzjoni tal-HIV u li xorta jistgħu jiżviluppaw infezzjonijiet opportunistiċi u kumplikazzjonijiet oħra tal-infezzjoni tal-HIV. Għalhekk, il-pazjenti għandhom jibqgħu taħt osservazzjoni klinika mill-qrib minn tobbja b'esperjenza fit-trattament ta' dan il-mard assoċjat mal-HIV.

Tražmissjoni tal-HIV

Filwaqt li soppresjoni virali effettiva b'terapija antiretrovirali giet ippruvata li tnaqqas b'mod sostanzjali r-riskju ta' trażmissjoni sesswali, riskju residwu ma jistax jiġi eskluż. Għandhom jittieħdu prekawzzjonijiet skont il-linji gwida nazzjonali għall-prevenzjoni tat-trażmissjoni.

Osteonekrozi

Għalkemm l-etjoloġija hija kkunsidrata bħala multifattorjali (inkluż użu ta' kortikosteroidi, bifosfonati, konsum ta' alkohol, immunosoppresjoni severa, indiċi tal-massa tal-ġisem ogħla), każijiet ta' osteonekrozi ġew irrappurtati f'pazjenti b'marda tal-HIV avanzata u/jew esponiment fit-tul għal terapija antiretrovirali kombinata (CART). Il-pazjenti għandhom jiġu avżati biex ifittxu parir mediku jekk iħossu uġiġh fil-ġogi, ebusija fil-ġogi jew diffikultà fil-moviment.

Medda ristretta tal-attività antivirali

Data in vitro tindika li l-attività antivirali ta' temsavir hija ristretta għar-razez tal-HIV-1 tal-Grupp M. Rukobia m'għandux jintuża biex jittratta infezzjonijiet minhabba razez tal-HIV-1 għajr dawk tal-Grupp M (ara sezzjoni 5.1).

Fi hdan il-grupp M tal-HIV-1, hemm attività antivirali mnaqqsa b'mod konsiderevoli kontra l-virus CRF01_AE. *Data* disponibbli tindika li dan is-subtip għandu reżistenza li hija preżenti b'mod naturali għal temsavir (ara sezzjoni 5.1). Huwa rakkomandat li Rukobia ma jintużax biex jittratta infezzjonijiet minhabba r-razez tas-sottotip CRF01_AE tal-HIV-1 tal-Grupp M.

Interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali oħra

L-għoti flimkien ta' fostemsavir ma' elbasvir/grazoprevir mhux rakkomandat minhabba li zieda fil-koncentrazzjonijiet ta' grazoprevir tista' żżid ir-riskju ta' żidiet fl-ALT (ara sezzjoni 4.5).

Modifikazzjonijiet fid-doża u/jew titrazzjoni bir-reqqa tad-doża huma rakkomandati għal ċerti statini li huma substrati ta' OATP1B1/3 jew BCRP (rosuvastatin, atorvastatin, pitavastatin, simvastatin u fluvastatin) meta jingħataw flimkien ma' fostemsavir (ara sezzjoni 4.5).

Meta fostemsavir ingħata flimkien ma' kontraċettivi orali, temsavir zied il-koncentrazzjonijiet ta' ethinyl oestradiol. Doži ta' terapiji bbażati fuq l-estrogenu, inklużi kontraċettivi orali, m'għandhomx ikun fihom aktar minn 30 µg ta' ethinyl oestradiol kuljum f'pazjenti li jkunu qed jirċievu fostemsavir (ara sezzjoni 4.5). Barra minn hekk, hija rakkomandata l-kawtela partikolarment f'pazjenti b'fatturi ta' riskju addizzjonali għal avvenimenti tromboemboliċi.

Meta fostemsavir jingħata ma' tenofovir alafenamide (TAF), temsavir mistenni li jżid il-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' TAF permezz tal-inibizzjoni ta' OATP1B1/3 u/jew BCRP. Id-doża rakkomandata ta' TAF hija ta' 10 mg meta jingħata ma' fostemsavir (ara sezzjoni 4.5).

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

L-effett ta' prodotti mediċinali oħra fuq il-farmakokinetika ta' temsavir

Temsavir huwa substrat tal-glikoproteina P (P-gp) u tal-proteina ta' rezistenza għall-kanċer tas-sider (BCRP), iżda mhux ta' trasportaturi organiċi tal-anjon OATP1B1 jew OATP1B3. Il-bijotrasformazzjoni tiegħu għal żewġ metaboliti li jiċċirkolaw, BMS-646915 u BMS-930644, hija medjata minn esterazzjiet mhux identifikati (36.1%) u mill-enzima taċ-ċitokromu P₄₅₀ (CYP)3A4 (21.2%), rispettivament.

Meta fostemsavir inġhata flimkien mal-induttur qawwi ta' CYP3A rifampicin, kien osservat tnaqqis sinifikanti fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' temsavir. Jista' jkun hemm ukoll tnaqqis sinifikanti fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' temsavir meta fostemsavir jinghata flimkien ma' indutturi qawwija oħra ta' CYP3A, u dan jista' jirriżulta f'telf tar-rispons viroloġiku (ara sezzjoni 4.3).

Fostemsavir jista' jinghata flimkien ma' inibituri qawwija ta' CYP3A4, BCRP u/jew P-gp (eż. clarithromycin, itraconazole, posaconazole, u voriconazole) mingħajr aġġustament fid-doża abbażi tar-riżultati ta' studji kliniċi ta' interazzjoni mediċinali bi cobicistat u ritonavir.

L-effett ta' temsavir fuq il-farmakokinetika ta' prodotti mediċinali oħra

In vitro, temsavir inibixxa OATP1B1 u OATP1B3 (IC₅₀ = 32 u 16 μM, rispettivament). Barra minn hekk, temsavir u ż-żewġ metaboliti tiegħu (BMS-646915 u BMS-930644) inibixxew BCRP (IC₅₀ = 12, 35, u 3.5 sa 6.3 μM, rispettivament). Abbażi ta' din id-*data*, temsavir huwa mistenni li jaffettwa l-farmakokinetika ta' sustanzi attivi li huma substrati ta' OATP1B1/3 jew BCRP (eż. rosuvastatin, atorvastatin, simvastatin, pitavastatin u fluvastatin). Għalhekk, huma rakkomandati modifikazzjonijiet fid-doża u/jew titrazzjoni bir-reqqa tad-doża għal ċerti statini.

Tabella ta' interazzjoni

Interazzjonijiet magħżula tal-mediċina huma pprezentati f'Tabella 1. Ir-rakkomandazzjonijiet huma bbażati jew fuq studji ta' interazzjoni mediċinali jew fuq interazzjonijiet imbassra bbażati fuq id-daqs mistenni tal-interazzjoni u l-potenzjal għal avvenimenti avversi serji jew telf ta' effikaċja. (Abbrevjazzjonijiet: ↑ = Żieda; ↓ =tnaqqis; ↔ = l-ebda bidla sinifikanti; AUC=erja taħt il-kurva tal-konċentrazzjoni kontra l-ħin; C_{max}=konċentrazzjoni massima osservata, C_τ=konċentrazzjoni fl-aħħar tal-intervall tad-dożagġ; *= Bl-użu ta' paraguni bejn studju u ieħor ma' *data* farmakokinetika storika).

Tabella 1: Interazzjonijiet

Prodott mediċinali konkomitanti skont il-gasam terapewtiku	L-effett fuq il-konċentrazzjoni ta' temsavir jew il-prodott mediċinali konkomitanti	Rakkomandazzjoni dwar l-għoti fl-istess ħin
Sustanzi Antivirali tal-HIV-1		
<i>Inibitur Mhux nukleosid tat-Traskriptazi Inversa</i>		
Efavirenz (EFV)	Temsavir ↓ (induzzjoni ta' enzimi ta' CYP3A) ¹	Din l-interazzjoni ma gietx studjata. Efavirenz huwa mistenni li jnaqqas il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' temsavir. Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
Etravirine (ETR) mingħajr inibituri tal-protease msahħa	Temsavir ↓ AUC ↓ 50% C _{max} ↓ 48% C _τ ↓ 52% (induzzjoni ta' enzimi ta' CYP3A) ¹ ETR ↔	Etravirine naqqas il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' temsavir. L-ebda aġġustament fid-doża ta' kwalunkwe wieħed mill-prodotti mediċinali mhu meħtieġ.

Nevirapine (NVP)	Temsavir ↓ (induzzjoni ta' enzimi ta' CYP3A) ¹	Din l-interazzjoni ma ġietx studjata. Nevirapine huwa mistenni li jnaqqas il-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' temsavir. Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
<i>Inibitur Nukleosid tat-Traskriptazi Inversa</i>		
Tenofovir disoproxil (TDF)	Temsavir ↔ AUC ↔ C _{max} ↓ 1% C _τ ↑ 13% Tenofovir ↑ AUC ↑ 19% C _{max} ↑ 18% C _τ ↑ 28%	Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' ebda wiehed mill-prodotti mediċinali.
Tenofovir alafenamide (TAF)	TAF ↑ (inibizzjoni ta' OATP1B1/3 u/jew BCRP)	Din l-interazzjoni ma ġietx studjata. Temsavir hu mistenni li jżid il-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' tenofovir alafenamide. Id-doża rakkomandata ta' TAF hija ta' 10 mg meta jinghata ma' fostemsavir.
<i>Inibitur tal-Protease</i>		
Atazanavir (ATV)/ritonavir (RTV)	Temsavir ↑ AUC ↑ 54% C _{max} ↑ 68% C _τ ↑ 57% (inibizzjoni ta' enzimi ta' CYP3A u P-gp) ¹ ATV ↔ RTV ↔	Atazanavir/ritonavir żied il-koncentrazzjonijiet ta' temsavir. Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' ebda wiehed mill-prodotti mediċinali.
Darunavir (DRV)/cobicistat	Temsavir ↑ AUC ↑ 97% C _{max} ↑ 79% C _τ ↑ 124% (inibizzjoni ta' enzimi ta' CYP3A, P-gp u/jew BCRP) ¹	Darunavir/cobicistat żied il-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' temsavir. Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
Darunavir (DRV)/ritonavir	Temsavir ↑ AUC ↑ 63% C _{max} ↑ 52% C _τ ↑ 88% (inibizzjoni ta' enzimi ta' CYP3A u P-gp) ¹ DRV ↔ AUC ↓ 6% C _{max} ↓ 2% C _τ ↓ 5% RTV ↔ AUC ↑ 15% C _{max} ↔ C _τ ↑ 19%	Darunavir/ritonavir żied il-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' temsavir. L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ għal kwalunkwe prodott mediċinali meta jinghata fl-istess ħin.
Darunavir (DRV)/ritonavir + Etravirine	Temsavir ↑ AUC ↑ 34%	Darunavir/ritonavir mogħti flimkien ma' etravirine żied il-

	C_{max} ↑ 53% C_t ↑ 33% Darunavir ↓ AUC ↓ 6% C_{max} ↓ 5% C_t ↓ 12% Ritonavir ↑ AUC ↑ 9% C_{max} ↑ 14% C_t ↑ 7% Etravirine ↔ AUC ↑ 28% C_{max} ↑ 18% C_t ↑ 28%	konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' temsavir. L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ għal kwalunkwe prodott mediċinali meta jingħata fl-istess hin.
<i>Sustanza ta' Tishih Farmakokinetiku</i>		
Cobicistat (COBI)	Temsavir ↑ AUC ↑ 93% C_{max} ↑ 71% C_t ↑ 136% (inibizzjoni ta' enzimi ta' CYP3A, P-gp u/jew BCRP) ¹	Cobicistat zied il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' temsavir. Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
Ritonavir	Temsavir ↑ AUC ↑ 45% C_{max} ↑ 53% C_t ↑ 44% (inibizzjoni ta' CYP3A u P-gp) ¹ RTV ↔	Ritonavir zied il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' temsavir. Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' ebda wieħed mill-prodotti mediċinali.
<i>Oħrajn</i>		
Maraviroc (MVC)	Temsavir ↔ C_{max} ↑ 13% AUC ↑ 10% C_t ↓ 10% MVC ↔ AUC ↑ 25% C_{max} ↑ 1% C_t ↑ 37%	Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' ebda wieħed mill-prodotti mediċinali.
Raltegravir (RAL)	Temsavir ↔* RAL ↔*	Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' ebda wieħed mill-prodotti mediċinali.
Prodotti mediċinali oħra		
Buprenorphine/naloxone	Buprenorphine ↔ AUC ↑ 30% C_{max} ↑ 24% Norbuprenorphine ↔ AUC ↑ 39% C_{max} ↑ 24%	Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.

Methadone	<p>Methadone ↔</p> <p>R-Methadone AUC ↑ 13% C_{max} ↑ 15%</p> <p>S-Methadone AUC ↑ 15% C_{max} ↑ 15%</p>	Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
Antagonisti tar-Ricettur H ₂ : Famotidine	<p>Temsavir ↔</p> <p>AUC ↑ 4% C_{max} ↑ 1% C_τ ↓ 10%</p>	L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ meta jiġi kkombinat ma' prodotti mediċinali li jżidu l-pH gastriku.
Kontracetivi orali: Ethinyl estradiol (EE)	<p>EE ↑</p> <p>AUC ↑ 39% C_{max} ↑ 40%</p> <p>(inibizzjoni ta' enzimi ta' CYP u/jew BCRP)¹</p>	EE m'għandux jaqbez 30 µg kuljum. Hija rakkomandata l-kawtela, partikolarment f'pazjenti b'fatturi ta' riskju addizzjonali għal avvenimenti tromboemboliċi (ara sezzjoni 4.4).
Norethindrone acetate (NE)	<p>NE ↔</p> <p>AUC ↑ 8% C_{max} ↑ 8%</p>	Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża
Rifabutin	<p>Temsavir ↓</p> <p>AUC ↓ 30% C_{max} ↓ 27% C_τ ↓ 41%</p> <p>(induzzjoni ta' enzimi ta' CYP3A)¹</p>	Rifabutin naqqas il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' temsavir. Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
Rifabutin + Ritonavir	<p>Temsavir ↑</p> <p>AUC ↑ 66% C_{max} ↑ 50% C_τ ↑ 158%</p>	Rifabutin mogħti flimkien ma' ritonavir żied il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' temsavir. Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
Rifampicin	<p>Temsavir ↓</p> <p>AUC ↓ 82% C_{max} ↓ 76%</p> <p>(induzzjoni tal-enzimi ta' CYP3A)</p>	<p>L-għoti flimkien ma' rifampicin jista' jwassal għal telf tar-rispons viroloġiku għal fostemsavir minħabba t-tnaqqis sinifikanti fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' temsavir ikkawżati minn induzzjoni qawwija ta' CYP3A4. Għalhekk, l-użu fl-istess hin ta' fostemsavir u rifampicin huwa kontraindikati.</p> <p>Għalkemm ma giex studjat, l-użu fl-istess hin ta' fostemsavir u indutturi qawwija oħra ta' CYP3A4 huwa kontraindikati (ara sezzjoni 4.3).</p>
Inibituri ta' HMG CO-A Reductase: Rosuvastatin Atorvastatin Pitavastatin Fluvastatin Simvastatin	<p>Rosuvastatin ↑</p> <p>AUC ↑ 69% C_{max} ↑ 78%</p> <p>(inibizzjoni ta' OATP1B1/3 u/jew BCRP)</p>	L-għoti fl-istess hin ta' fostemsavir iżid il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' rosuvastatin ikkawżati minn inibizzjoni ta' OATP1B1/3 u/jew BCRP minn temsavir. Għalhekk, uża d-doża tal-bidu l-aktar baxxa possibbli ta' rosuvastatin b'monitoraġġ bir-reqqa.

Pravastatin	Pravastatin ↑	Għalkemm ma ġiex studjat, uża d-doża tal-bidu l-aktar baxxa possibbli ta' statini oħra li huma substrati ta' OATP1B1/3 u/jew BCRP b' monitoraġġ bir-reqqa għal reazzjonijiet avversi assoċjati mal-inibitur ta' HMG-CoA reductase. Għalkemm ma ġiex studjat, żidiet klinikament rilevanti fil-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' pravastatin mhumiex mistennija peress li mhuwiex substrat ta' BCRP. Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
Antivirali li Jaġixxu Direttament tal-virus tal-Epatite C (DAAs tal-HCV): Elbasvir/Grazoprevir Sofosbuvir Ledipasvir Velpatasvir Voxilaprevir Ombitasvir Paritaprevir Dasabuvir Glecaprevir Pibrentasvir Daclatasvir	Grazoprevir ↑ (inibizzjoni ta' OATP1B1/3) HCV-DAA ↑	Din l-interazzjoni ma ġiex studjata. Temsavir jista' jżid il-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' grazoprevir sa punt klinikament rilevanti kkawżat minn inibizzjoni ta' OATP1B1/3 minn temsavir. L-għoti flimkien ta' fostemsavir ma' elbasvir/grazoprevir mhux rakkomandat minhabba li żieda fil-koncentrazzjonijiet ta' grazoprevir tista' żżid ir-riskju ta' żidiet fl-ALT. Għalkemm ma ġiex studjat, temsavir jista' jżid il-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' DAAs oħrajn tal-HCV. Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.

¹Mekkaniżmu(i) potenzjali ta' interazzjonijiet mediċinali

Prodotti mediċinali li jtawlu l-QT

M'hemm l-ebda informazzjoni disponibbli dwar il-potenzjal għal interazzjoni farmakodinamika bejn fostemsavir u l-prodotti mediċinali li jtawlu l-intervall QTc tal-ECG. Madankollu, abbażi ta' studju ta' individwi b'saħħithom, fejn doża supraterapewtika ta' fostemsavir tawlet l-intervall QTc, fostemsavir għandu jintuża b'kawtela meta jingħata flimkien ma' prodott mediċinali b'riskju magħruf ta' Torsade de Pointes (ara sezzjoni 4.4).

4.6 Fertilità, tqala u tredidigh

Tqala

M'hemmx dejta jew hemm dejta limitata (inqas minn 300 riżultat ta' tqala) dwar l-użu ta' fostemsavir f'nisa tqal.

Studji f'annimali ma urewx effetti diretti jew indiretti tossiċi fuq is-sistema riproduttiva f'livelli ta' esponiment ta' temsavir fil-medda tad-doża tal-bniedem rakkomandata (RHD) (ara 5.3). Fil-firien tqal fostemsavir u/jew il-metaboliti tiegħu jgħaddu minn ġol-plaċenta u jitqassmu fit-tessuti tal-fetu kollha.

Bhala prekawzjoni hu preferribli li ma jintużax Rukobia waqt it-tqala.

Treddigh

Huwa rakkomandat li nisa infettati bl-HIV ma jreddgħux lit-trabi tagħhom taht l-ebda ċirkustanza sabiex jevitaw it-trażmissjoni tal-HIV.

Mhux magħruf jekk fostemsavir/temsavir humiex eliminati fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. *Data* tossikokinetika disponibbli f'firien li qed iredgħu wriet it-tneħħija ta' fostemsavir/temsavir fil-ħalib (ara sezzjoni 5.3).

Fertilità

Ma hemm l-ebda dejta dwar l-effetti ta' fostemsavir fuq il-fertilità tar-raġel jew tal-mara tal-bniedem. Studji f'annimali ma jindikaw l-ebda effett ta' fostemsavir fuq il-fertilità tar-raġel jew tal-mara b'dożi klinikament rilevanti (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Fostemsavir għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Il-pazjenti għandhom jiġu infurmati li ġew irrappurtati uġiġħ ta' ras, sturdament u ngħas waqt it-trattament bi fostemsavir (ara sezzjoni 4.8). Wieħed għandu jzomm f'moħħu l-istat kliniku tal-pazjent u l-profil tar-reazzjonijiet avversi ta' fostemsavir mea tiġi kkunsidrata l-hila tal-pazjent li jsuq jew ihaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjoni avversa serja kienet is-sindrome infjammatorju ta' rikostituzzjoni immuni (ara sezzjoni 4.4). L-aktar reazzjonijiet avversi li rriżultaw mit-trattament li dehru b'mod komuni kienu dijarea (24%), uġiġħ ta' ras (17%), nawsja (15%), raxx (12%), uġiġħ addominali (12%), u rimettar (11%).

Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi identifikati fil-provi kliniċi huma elenkati fit-Tabella 2 skont is-sistema tal-ġisem, il-klassifika tal-organi u l-frekwenza. Il-frekwenzi huma definiti bhala komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari ħafna ($< 1/10,000$).

Tabella 2: Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Frekwenza ¹	Reazzjonijiet Avversi
Disturbi fis-sistema immuni	Komuni	Sindrome infjammatorju ta' rikostituzzjoni immuni ² (ara sezzjoni 4.4)
Disturbi psikjatriċi	Komuni	Insomnja
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni ħafna	Ugħigh ta' ras
	Komuni	Sturdament, Ngħas, Disgewżja
Disturbi fil-qalb	Komuni	QT tal-elettrokardjogramma mtawwal (ara sezzjoni 4.4)
Disturbi gastro-intestinali	Komuni ħafna	Dijarea, Dardir, Ugħigh addominali ³ , Rimettar
	Komuni	Dispepsja, Gass
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Komuni	Żieda fit-transaminases ⁴
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni ħafna	Raxx ⁵
	Komuni	Ħakk ⁶
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni	Mijalgija
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni	Għeja
Investigazzjonijiet	Komuni	Żieda fil-kreatinina fid-demem, Żieda fil-fosfokinażi tal-kreatina fid-demem

¹ Ikkalkulata abbażi ta' *data* dwar is-sigurtà minn 570 individwu (n=370 mill-istudju ta' fażi III [BRIGHTE] wara 144 ġimgha, u n=200 mill-istudju ta' fażi Iib b'tul medju ta' 174 ġimgha).

² Jinkludi rispons infjammatorju ta' rikostituzzjoni immuni tas-sistema nervuża ċentrali u sindrome infjammatorju ta' rikostituzzjoni immuni.

³ Jinkludi skumdità addominali, ugħigh addominali u ugħigh fil-parti ta' fuq tal-addome.

⁴ Jinkludi żidiet fl-ALT, fl-AST, fl-enzimi epatiċi u fit-transaminases.

⁵ Jinkludi raxx, raxx eritematuż, raxx ġeneralizzat, raxx makulari, raxx makulopapulari, raxx papulari, raxx pruritu u raxx vesikulari.

⁶ Jinkludi pruritu u pruritu ġeneralizzat.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Bidliet fil-kimiċi tal-laboratorju

Żidiet fil-fosfokinażi tal-kreatina (CPK) ġew osservati wara trattament b'fostemsavir, li kienu fil-biċċa l-kbira ħfief jew moderati. Dawn il-bidliet rarament kienu assoċjati ma' ilmenti muskuloskeletalni u mhumiex meqjusa klinikament rilevanti.

Żidiet klinikament rilevanti fil-kreatinina fis-seru seħħew primarjament f'pazjenti b'fatturi ta' riskju identifikabbli għal funzjoni tal-kliewi mnaqqsa, inkluż storja medika minn qabel ta' mard tal-kliewi u/jew medikazzjonijiet konkomitanti magħrufa li jikkawżaw żidiet fil-kreatinina. Ma gietx stabbilita assoċjazzjoni kawżali bejn fostemsavir u żieda fil-kreatinina fis-seru.

Židiet asintomatiċi fil-kreatinina, fil-fosfokinażi tal-kreatina u fl-enzimi tal-fwied kienu fil-biċċa l-kbira ta' grad 1 jew 2 u ma kinux jehtieġu interruzzjoni tat-trattament.

Ġew osservati židiet fil-bilirubina diretta (konjugata) wara t-trattament b'fostemsavir. Każijiet ta' sinifikanza klinika ma kinux komuni u ġew imfixkla minhabba l-preżenza ta' avvenimenti ta' komorbidità serji interkurrenti li ma kinux relatati mad-dożaġġ bil-medikazzjoni tal-istudju (eż. sepsis, kolangjokarċinoma jew kumplikazzjonijiet oħra tal-koinfezzjoni tal-epatite virali). Fir-rapporti li kien fadal, židiet fil-bilirubina diretta (mingħajr suffeġra klinika) kienu tipikament temporanji, sehħew mingħajr židiet fit-transaminases tal-fwied u ġew riżolti bit-tkomplija ta' fostemsavir.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Ma hemm l-ebda trattament speċifiku għal doża eċċessiva b'fostemsavir. F'każ ta' doża eċċessiva, huwa rakkomandat li l-pazjent jiġi mmonitorjat għal kwalunkwe sinjal jew sintomu ta' reazzjonijiet avversi u jingħata trattament sintomatiku xieraq. Għandhom jiġu applikati miżuri standard ta' appoġġ kif meħtieġ, inkluż il-monitoraġġ tas-sinjali vitali kif ukoll l-osservazzjoni tal-istat kliniku tal-pazjent. Minhabba li temsavir jehel ħafna mal-proteini tal-plażma, x'aktarx li ma jitneħħiex b'mod sinifikanti bid-dijalizi.

Ġestjoni ulterjuri għandha tkun kif klinikament indikata jew kif rakkomandata miċ-ċentri nazzjonali għal kontra l-velenu, fejn disponibbli.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antivirali għal użu sistemiku, antivirali oħra, Kodiċi ATC: J05AX29.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Fostsavir huwa promediċina mingħajr attività antivirali sinifikanti li tiġi idrolizzata għall-frazzjoni attiva, temsavir, malli jsir il-qsim tal-grupp phosphonoxyethyl *in vivo* (ara sezzjoni 5.2). Temsavir jehel direttament mas-sottounità ta' gp120 fil-glikoproteina tal-envelopp tal-HIV-1 gp160 u jinibixxi b'mod selettiv l-interazzjoni bejn il-virus u r-riċettur CD4 ċellulari, u b'hekk jimpedixxi d-dħul virali fiċ-ċelluli ospitanti, u l-infezzjoni tagħhom.

Effetti farmakodinamiċi

Attività antivirali fil-koltura taċ-ċelluli

Temsavir wera attività varjabbli f'sottotipi tal-HIV-1. Il-valur tal-IC₅₀ ta' temsavir varja minn 0.01 sa >2000 nM kontra iżolati kliniċi ta-sottotipi A, B, B', C, D, F, G u CRF01_AE f'PBMCS. Temsavir ma kienx attiv kontra HIV-2. Minhabba l-frekwenzi għoljin ta' polimorfizmu S375H (98%) u S375M/M426L/M434I (100%), temsavir ma kienx attiv kontra l-Grupp O u l-Grupp N.

F'panell ta' 1337 iżolat kliniku ttestjati bl-analiżi tad-Dħul ta' PhenoSense, il-valur tal-IC₅₀ medju kien ta' 1.73 nM (medda 0.018 sa >5000 nM). L-iżolati ttestjati kienu jinkludu sottotip B (n=881), C (n=156), F1 (n=48), A (n=43), BF1 (n=29), BF (n=19), A1 (n=17) u CRF01_AE (n=5). Is-sottotip CRF01_AE kien assoċjat ma' valuri tal-IC₅₀ oġhla (5/5 iżolati b'valuri tal-IC₅₀ ta' temsavir ta' >100

nM). CRF01_AE huwa kkunsidrat rezistenti b'mod naturali għal temsavir fuq il-bażi tad-*data* disponibbli, minhabba l-preżenza ta' polimorfizmi fil-pożizzjonijiet S375H u M475I (ara taht).

Attività antivirali flimkien ma' sustanzi antivirali oħra

Meta ġie ttestjat b'temsavir *in vitro*, ma kien hemm l-ebda antagoniżmu b'abacavir, didanosine, emtricitabine, lamivudine, stavudine, tenofovir disoproxil, zidovudine, efavirenz, nevirapine, atazanavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, enfuvirtide, maraviroc, ibalizumab, delavirdine, rilpivirine, darunavir, dolutegravir jew raltegravir). Barra minn hekk, antivirali mingħajr attività kontra l-HIV inerenti (entecavir, ribavirin) ma għandhom l-ebda effett apparenti fuq l-attività ta' temsavir.

Reżistenza in vitro

Passaġġ serjali tar-razez tal-laboratorju LAI, NL₄₋₃, jew BAL, f'koncentrazzjonijiet li jżiedu ta' temsavir (TMR) fuq 14 sa 49 jum irriżulta f'sostituzzjonijiet ta' gp160 f'L116, A204, M426, M434 u M475. Kienu investigati fenotipi ta' virusis LAI rikombinanti li fihom sostituzzjonijiet magħżula għat-TMR. Barra minn hekk, kienu evalwati fenotipi ta' virusis b'sostituzzjonijiet fil-pożizzjoni S375 li kienu identifikati f'kampjuni ta' qabel it-trattament fi studji kliniċi ta' fostemsavir. Il-fenotipi ta' daww ikkunsidrati li huma klinikament rilevanti huma mnizzla fit-tabella hawn taht (Tabella 3).

Tabella 3: Fenotipi ta' virusis LAI rikombinanti li fihom sostituzzjonijiet gp120 klinikament rilevanti

Sostituzzjonijiet	Bidla fid-drabi kontra EC50 tat-tip selvaġġ	Il-frekwenza fil-bażi tad- <i>data</i> LANL tal-2018 %
Tip selvaġġ	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

Nota: Il-fenotip tas-sostituzzjonijiet f'L116 u A204 ġew esklużi mit-tabella press li mhumiex ikkunsidrati klinikament rilevanti.

Temsavir baqa' attiv kontra virusis indipendenti mis-CD4 derivati mil-laboratorju.

Reżistenza Inkroċjata

Ma kien hemm l-ebda evidenza ta' reżistenza inkroċjata għal antiretrovirali (ARVs) oħra. Temsavir żamm attività kontra l-virusis rezistenti għal INSTI raltegravir; in-NNRTI rilpivirine; in-NRTIs abacavir, lamivudine, tenofovir, zidovudine; il-PIs atazanavir u darunavir u l-inibitur tal-fużjoni gp41 enfuvirtide.

Xi virusis CCR5-tropiċi, rezistenti għal maraviroc urew suxxettibbiltà mnaqqsa għal temsavir. Kemm l-inibitur ta' wara t-twaħħil immirat lejn CD4 ibalizumab kif ukoll l-inibitur ta' qabel it-twaħħil immirat lejn gp120 fostemsavir jiżviluppaw mutazzjonijiet assoċjati mar-reżistenza f'gp120. F'izolati kliniċi, hames minn seba' virusis rezistenti għal ibalizumab żammew suxxettibbiltà għal temsavir waqt

li ż-żewġ virusis l-oħra kellhom suxxettibbiltà mnaqqsa kemm għal temsavir (suxxettibbiltà mnaqqsa ta' >1,400-darba) kif ukoll għal ibalizumab.

Barra minn hekk, maraviroc, ibalizumab u enfuvirtide żammew l-attività kontra mutanti diretti lejn is-sit b'suxxettibilità mnaqqsa għal temsavir, jew kontra envelopps kliniċi b'suxxettibilità mnaqqsa fil-linja bażi għal temsavir u li kien fihom is-sostituzzjonijiet S375H, M426L, jew M426L u M475I.

Rispons viroloġiku f'Jum 8 skont il-ġenotip u l-fenotip fi BRIGHTE

L-effett tal-polimorfizmi assoċjati ma' reżistenza (RAPs) ta' gp120 fuq ir-rispons għal monoterapija funzjonali b'fostemsavir f'Jum 8 ġie vvalutat fl-istudju ta' Fażi III (BRIGHTE [205888]) f'individwi adulti b'esperjenza ta' trattament qawwi. Il-preżenza ta' RAPs ta' gp120 f'siti ewlenin S375, M426, M434, jew M475 kienet assoċjata ma' tnaqqis globali aktar baxx fl-HIV-1 RNA u inqas individwi li kisbu tnaqqis fil- \log_{10} ta' >0.5 fl-HIV-1 RNA meta mqabbel ma' individwi bl-ebda tibdil f'dawn is-siti (Tabella 4).

Il-bidla ta' drabi fis-suxxettibbiltà għal temsavir għal iżolati tal-individwi fl-iskrinjar kienet varjabbli hafna li varjat minn 0.06 sa 6,651. L-effett tal-fenotip ta' fostemsavir fl-iskrinjar fuq ir-rispons ta' tnaqqis fil- \log_{10} ta' >0.5 f'Jum 8 ġie vvalutat fil-popolazzjoni ITT-E (Tabella 5). Filwaqt li jidher li hemm tendenza lejn rispons kliniku mnaqqas b'valuri tal- IC_{50} ta' TMR oġhla, dan il-varjabbli fil-linja bażi jonqos milli jipprevedi b'mod affidabbli r-riżultati tal-effikaċja fil-popolazzjoni tal-użu maħsub.

Tabella 4: Kategorija ta' Rispons Viroloġiku f'Jum 8 (Koorti RandomizzaT) skont il-prezenza ta' polimorfizmi assoċjati ma' rezistenza (RAPS) ta' gp120 fil-linja bażi – Popolazzjoni ITT-E

	n	FTR ta' Koorti Randomizzat 600 mg BID (N=203) n (%)			
		Kategorija ta' Rispons ^a			Nieqes ^b
		>1.0 log ₁₀	>0.5 sa ≤1.0 log ₁₀	≤0.5 log ₁₀	
n	203	93	38	64	8
Sekwenzjat	194				
L-ebda RAP ta' gp120 (f'siti definiti minn qabel)	106	54 (51)	25 (24)	24 (23)	3 (3)
RAPS ta' gp120 definiti minn qabel (S375H/I/M/N/T, M426L, M434I, M475I)	88	36 (41)	12 (14)	37 (42)	3 (3)
S375					
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
RAP ta' gp120 1	80	31 (39)	12 (15)	34 (43)	3 (4)
2 RAPS ta' gp120	8	5 (63)	0	3 (38)	0

a. Bidla fl-HIV-1 RNA (log₁₀ c/mL) minn Jum 1 f'Jum 8, n (%)

b. Individwi b'Kategorija ta' Rispons Viroloġiku f'Jum 8 li ma tistax tigi evalwata minhabba nuqqas ta' HIV-1 RNA ta' Jum 1 jew Jum 8, n (%)

Nota: S375Y ma kienx inkluz fil-lista ta' sostituzzjonijiet definiti minn qabel għall-analizi fl-istudju ta' fazi III, għalkemm sussegwentement ġie identifikat bħala polimorfizmu ġdid u wera li jnaqqas sostanzjalment is-suxxettibbiltà għal TMR f'envelopp tal-LAI *in vitro*.

RAPs = Polimorfizmi assoċjati ma' rezistenza

Tabella 5: Kategorija ta' Rispons Viroloġiku f'Jum 8 (Koorti Randomizzat) skont il-Fenotip fil-linja bażi – Popolazzjoni ITT-E

Kategorija ta' Bidla ta' Drabi ta' IC ₅₀ ta' Tamsavir fil-Linja bażi	Rispons Viroloġiku f'Jum 8 (tnaqqis fil-log ₁₀ ta' >0.5 fl-HIV-1 RNA minn Jum 1 sa Jum 8) n=203
Il-valur tal-FC ta' IC ₅₀ mhux irrappurtat	5/9 (56%)
0-3	96/138 (70%)
>3-10	11/13 (85%)
>10-200	12/23 (52%)
>200	7/20 (35%)

Attività antivirali kontra sottotip AE

Fl-HIV-1 tal-Grupp M, tamsavir wera attività antivirali mnaqqsa konsiderevolment kontra iżolati tas-sottotip AE. Rukobia mhux rakkomandat biex jintuża fit-trattament ta' infezzjonijiet minhabba razez tas-sottotip CRF01_AE tal-HIV-1 tal-Grupp M. Il-ġenotipar ta' virusis tas-sottotip AE identifika polimorfizmi f'pożizzjonijiet tal-amminoacidu S375H u M475I f'gp120, li ġew assoċjati ma' suxxettibbiltà mnaqqsa għal fostemsavir. Is-sottotip AE huwa sottotip predominanti fix-Xlokk tal-Asja, iżda ma jinstabx ta' spiss xi mkien ieħor.

Żewġ individwi fil-Koorti Randomizzaat kellhom virus tas-sottotip AE fl-iskrinjar. Individwu wiehed (bidla ta' drabi tal-EC₅₀ >4,747 -darba u sostituzzjonijiet ta' gp120 f'S375H u M475I fil-linja bażi) ma rrispondiex għal fostemsavir f'Jum 8. It-tieni individwu (bidla ta' drabi tal-EC₅₀ 298 darba u sostituzzjoni ta' gp120 f'S375N fil-linja bażi) irċieva placebo waqt monoterapija funzjonali. Iż-żewġ individwi kellhom HIV RNA <40 kopja/mL f'Gimgha 96 waqt li kienu qed jirċievu fostemsavir u OBT li inkludiet dolutegravir.

Emergenza ta' Reżistenza in vivo

Il-perċentwal ta' individwi li esperjenzaw falliment viroloġiku fl-analiżi ta' Gimgha 96 kien ta' 25 % (69/272) fil-koorti randomizzati (Tabella 6). B'mod ġenerali, 50 % (26/52) tal-virusis tal-individwi li setgħu jiġu evalwati b'falliment viroloġiku fil-koorti randomizzati kellhom sostituzzjonijiet ġenotipici ta' gp120 li deheru mit-trattament f'4 siti ewlenin (S375, M426, M434, u M475).

Il-bidla ta' drabi medjana tal-EC₅₀ ta' temsavir f'falliment fl-iżolati tal-individwi li setgħu jiġu evalwati randomizzati b'sostituzzjonijiet ta' gp120 emergenti f'pożizzjonijiet 375, 426, 434, jew 475 (n = 26) kienet ta' 1,755 darba meta mqabbel ma' 3 darbiet għal iżolati bl-ebda sostituzzjoni ta' gp120 emergenti f'dawn il-pożizzjonijiet (n = 26).

Mill-25 individwu li setgħu jiġu evalwati fil-koorti randomizzati b'falliment viroloġiku u bis-sostituzzjonijiet emergenti S375N u M426L u (b'mod inqas frekwenti) S375H/M, M434I u M475I, 88 % (22/25) kellhom Proporzjon ta' FC tal-IC₅₀ ta' temsavir ta' > 3 darbiet (il-Proporzjon ta' FC huwa l-FC tal-IC₅₀ ta' temsavir fuq it-trattament meta mqabbel mal-linja bażi).

B'mod ġenerali, 21/69 (30%) tal-iżolati tal-virus tal-pazjenti b'falliment viroloġiku fil-koorti randomizzati kellhom reżistenza ġenotipika jew fenotipika għal mill-inqas medicina waħda fl-OBT fl-iskrinjar u fi 48 % (31/64) tal-fallimenti viroloġiċi b'*data* ta' wara l-linja bażi, l-iżolati tal-virus kellhom reżistenza emergenti għal mill-inqas medicina waħda fl-OBT.

Fil-Koorti Mhux randomizzati ġew osservati fallimenti viroloġiċi f'51 % (50/99) sa gimgha 96 (Tabella 6). Filwaqt li l-proporzjon ta' virusis b'sostituzzjonijiet assoċjati ma' reżistenza għal gp120 fl-iskrinjar kien simili bejn pazjenti fil-Koorti randomizzati u Mhux randomizzati, il-proporzjon ta' iżolati tal-virus b'sostituzzjonijiet assoċjati ma' reżistenza għal gp120 emergenti meta sar il-falliment kien oghla fost pazjenti Mhux randomizzati (75% vs. 50%). Il-bidla ta' drabi medjana tal-EC₅₀ ta' temsavir f'falliment f'iżolati ta' individwi li setgħu jiġu evalwati Mhux randomizzati b'sostituzzjonijiet emergenti f'pożizzjonijiet 375, 426, 434, jew 475 (n = 33) kienet ta' 4,216-il darba u tqabblat ma' 402 darba għal iżolati mingħajr sostituzzjonijiet f'dawn il-pożizzjonijiet (n = 11).

Mit-32 falliment viroloġiku li setgħu jiġu evalwati fil-Koorti Mhux randomizzati b'sostituzzjonijiet emergenti S375N u M426L u (b'mod inqas frekwenti) S375H/M, M434I u M475I, 91 % (29/32) kellhom Proporzjon ta' FC tal-IC₅₀ ta' temsavir ta' > 3 darbiet.

B'mod ġenerali, 45/50 (90%) tal-virusis tal-pazjenti b'falliment viroloġiku fil-Koorti Mhux randomizzati kellhom reżistenza ġenotipika jew fenotipika għal mill-inqas medicina waħda fl-OBT fl-iskrinjar u f'55 % (27/49) tal-fallimenti viroloġiċi b'*data* ta' wara l-linja bażi, l-iżolati tal-virus kellhom reżistenza emergenti għal mill-inqas medicina waħda fl-OBT.

Tabella 6: Fallimenti Viroloġiċi fil-Prova BRIGHT E

	Total fil-Koorti Randomizzati	Total fil-Koorti Mhux randomizzati
Numru ta' fallimenti viroloġiċi	69/272 (25%)	50/99 (51%)
Fallimenti viroloġiċi b' <i>data</i> ta' gp120 disponibbli fil-linja bażi	68/272 (25%)	48/99 (48%)
B'EN RAPs fil-linja bażi	42/68 (62%)	26/48 (54%)

Fallimenti viroloġiċi b' <i>data</i> ta' gp120 wara l-linja bażi	52	44
Bi Kwalunkwe EN RAS Emerġenti ^a	26/52 (50%)	33/44 (75%)
B'EN RAS Emerġenti ^b	25/52 (48%)	32/44 (73%)
S375H	1/52 (2%)	2/44 (5%)
S375M	1/52 (2%)	3/44 (7%)
S375N	14/52 (27%)	17/44 (39%)
M426L	17/52 (33%)	21/44 (48%)
M434I	5/52 (10%)	4/44 (9%)
M475I	6/52 (12%)	5/44 (11%)
B'EN RAS u bi proporzjon ta' bidla ta' drabi tal-IC ₅₀ ta' temsavir ta' >3 darbiet ^{b,c}	22/52 (42%)	29/44 (66%)
Mingħajr EN RAS u bi proporzjon ta' bidla ta' drabi tal-IC ₅₀ ta' temsavir ta' >3 darbiet ^c	3/52 (6%)	2/44 (5%)

EN RAPs = Polimorfiżmi assoċjati ma' reżistenza għall-envelopp; EN RAS = Sostituzzjonijiet assoċjati ma' reżistenza għall-envelopp.

c. Sostituzzjonijiet f'pożizzjonijiet: S375, M426, M434, M475.

d. Sostituzzjonijiet: S375H, S375M, S375N, M426L, M434I, M475I.

e. Proporzjon ta' bidla ta' drabi tal-IC₅₀ ta' temsavir ta' >3 darbiet huwa barra mill-varjabbiltà tas-soltu osservata fl-analiżi tad-Dhul ta' PhotoSense.

Effetti fuq l-elettrokardjogramma

Fi studju bir-reqqa dwar il-QT, randomizzat, ikkontrollat bi plaċebo u attiv, double-blind, inkroċjat, 60 individwu b'saħħtu rċevew għoti orali tal-plaċebo, fostemsavir 1 200 mg darba kuljum, fostemsavir 2 400 mg darbtejn kuljum u moxifloxacin 400 mg (kontroll attiv) f'sekwenza każwali. Fostemsavir mogħti f'1 200 mg darba kuljum ma kellux effett klinikament sinifikanti fuq l-intervall QTc billi l-bidla fil-QTc massima medja mqabbla maż-żmien (limitu ta' kunfidenza ta' fuq ta' 90% miż-2 naħat) u aġġustata mill-plaċebo abbażi tal-metodu ta' korrezzjoni ta' Fridericia (QTcF) kienet ta' 4.3 (6.3) millisekondi (taħt il-limitu klinikament importanti ta' 10 millisekondi). Madankollu, fostemsavir mogħti f'2 400 mg darbtejn kuljum għal 7 ijiem kien assoċjat ma' titwil klinikament sinifikanti tal-intervall tal-QTc billi ż-żmen imqabbel massimu u medju (limitu ta' kunfidenza ta' fuq ta' 90% miż-2 naħat) għall-bidla aġġustata mill-plaċebo mil-linja bażi fl-intervall QTcF kienet ta' 11.2 (13.3) millisekondi. L-għoti fl-istat fiss ta' fostemsavir 600 mg darbtejn kuljum irriżulta f' C_{max} medju ta' temsavir ta' bejn wieħed u ieħor 4.2 darbiet aktar baxx mill-konċentrazzjoni ta' temsavir li kienet imbassra li żżid l-intervall QTcF ta' 10 millisekondi (ara sezzjoni 4.4).

Effikaċja klinika

L-effikaċja ta' fostemsavir f'individwi adulti infettati bl-HIV, b'esperjenza ta' trattament qawwi hija bbażata fuq *data* minn prova ta' Fazi III, parzjalment randomizzata, internazzjonali, double-blind, ikkontrollata bil-plaċebo BRIGHTE (205888), sar fi 371 individwu infettat bl-HIV-1 b'esperjenza ta' trattament qawwi b'reżistenza għal hafna klassijiet. L-individwi kollha kienu meħtieġa li jkollhom tagħbija virali akbar minn jew daqs 400 kopja/mL u ≤ 2 klassijiet antiretrovirali (ARV) li jibqgħu fil-linja bażi minhabba reżistenza, intollerabilità, kontraindikazzjoni, jew tħassib ieħor dwar is-sigurtà.

Fl-Iskrinjar, individwi mill-Koorti Randomizzat kellhom wieħed iżda mhux aktar minn żewġ ARVs b'mod shiħ u disponibbli li ġew ikkombinati bħala parti minn kors ta' sfond effikaċi. 272 individwu rċevew jew fostemsavir blinded, 600 mg darbtejn kuljum (n= 203), jew plaċebo (n= 69), minbarra l-kors attwali tagħhom li ma kienx qed jaħdem, għal 8 ijiem ta' monoterapija funzjonali. Wara Jum 8, l-individwi Randomizzati rċevew fostemsavir open-label, 600 mg darbtejn kuljum, flimkien ma' terapija ta' sfond ottimizzata (OBT). Il-Koorti Randomizzat jipprovdi evidenza primarja tal-effikaċja ta' fostemsavir

Fil-Koorti Mhux randomizzat, 99 individwu mingħajr ARVs attivi b'mod shiħ, approvati li kienu disponibbli fl-Iskrinjar, ġew ittrattati b'fostemsavir open-label, 600 mg darbtejn kuljum, flimkien ma'

OBT minn Jum 1 'il quddiem. L-użu ta' medicina(i) fil-fażi ta' investigazzjoni bħala komponent tal-OBT kien permess.

Tabella 7: Sommarju tal-Karatteristiċi Demografici u tal-Linja bażi fil-prova BRIGHTE-Popolazzjoni ITT-E

	Koorti Randomizzat			Koorti Mhux Randomizzat FTR 600 mg BID (N=99)	TOTAL (N=371)
	Plaċebo ^a (N=69)	FTR 600 mg BID (N=203)	Total (N=272)		
Sess, n (%)					
Raġel	57 (83)	143 (70)	200 (74)	89 (90)	289 (78)
Età (snin^b)					
Medjan	45.0	48.0	48.0	50.0	49.0
≥ 65, n (%)	1(1)	9(4)	10(4)	2(2)	12(3)
Razza, n (%)					
Abjad	48 (70)	137 (67)	185 (68)	74 (75)	259 (70)
HIV-1 RNA fil-linja bażi (log₁₀ c/mL)					
Medjan	4.6	4.7	4.7	4.3	4.6
CD4+ fil-linja bażi (ċelluli/mm³)					
Medjan	100.0	99.0	99.5	41.0	80.0
CD4+ fil-linja bażi (ċelluli/mm³), n (%)					
<20	17 (25)	55 (27)	72 (26)	40 (40)	112 (30)
<200	49(71)	150(73)	199(72)	79(79)	278(75)
Storja ta' AIDS, n (%)^c					
Iva	61 (88)	170 (84)	231 (85)	89 (90)	320 (86)
Numru ta' Snin Ittrattati għall-Infezzjoni tal-HIV, n (%)					
>15	40(58)	142(69)	182(67)	80(81)	262(70)
Numru ta' Korsijiet Preċedenti ta' ART (inkluz kors kurrenti li mhux qed jaħdem) n (%)					
5 jew aktar	57 (83)	169 (83)	226 (83)	90 (91)	316 (85)
Numru ta' aġenti attivi b'mod sħiħ fl-OBT originali tagħhom n (%)					
0	1(1)	15 (7)	16 (6)	80 (81)	96 (26)
1	34 (49)	108 (53)	142 (52)	19 (19) ^d	161 (43)
2	34 (49)	80 (39)	114 (42)	0	114 (31)
Numru bi storja ta' koinfezzjoni bl-epatite B u/jew C					
n (%)	6 (9)	15 (7)	21 (8)	8 (9)	29 (8)

- L-individwi randomizzati għall-grupp tal-plaċebo rċevew fostemsavir 600 mg BID matul il-fażi open-label.
- L-età hija imputata meta ma tigi ipprovduta data sħiħa tat-twelid.
- Storja ta' AIDS = Iva jekk individwu għandu l-għadd l-Aktar Baxx ta' ċelluli CD4+ ta' <200 ċellula/mm³, jew jekk irrispons għal "L-individwu għandu l-AIDS?" fuq is-CRF tal-Istorja tal-Marda huwa Iva.
- N=15 (15%) irċevew ibalizumab, li kien aġent investigattiv fil-bidu ta' BRIGHTE

L-analiżi tal-punt tat-tmiem primarju, abbażi tat-tnaqqis medju aġġustat fl-HIV-1 RNA minn Jum 1 f'Jum 8 fil-Koorti Randomizzat, wera superjorità ta' fostemsavir fuq plaċebo (tnaqqis ta' 0.79 kontra 0.17 log₁₀, rispettivament; p<0.0001, popolazzjoni Esposta bl-Intenzjoni li tigi Ttrattata [ITT-E]) (Tabella 8).

Tabella 8: Bidla fl-HIV-1 RNA Log₁₀ (kopji/mL) fil-Plazma minn Jum 1 f'Jum 8 (Koorti Randomizzat) fil-prova BRIGHTE – Popolazzjoni ITT-E

Trattament Randomizzat	n	Medja aġġustata ^a (95% CI)	Differenza ^b (95% CI)	valur-p ^c
Plaċebo	69	-0.166 (-0.326, -0.007)	-	-
Fostemsavir 600 mg darbejn kuljum	201 ^d	-0.791 (-0.885, -0.698)	-0.625 (-0.810, -0.441)	<0.0001

- Medja aġġustata skont l-HIV-1 RNA log₁₀ ta' Jum 1.

- b. Differenza: Fostemsavir - Placebo.
- c. Valur medju tal-bidla fit-tagħbija virali mil-linja baži (Fostemsavir = Placebo).
Nota: Valur p mit-Test ta' Levene tal-Omoġeneità ta' varjanza 0.2082.
- d. Żewġ individwi (it-tnejn fil-fergħa ta' fostemsavir) li kellhom valuri tal-HIV-1 RNA f'Jum 1 neqsin ma kinux inkluzi fl-analiżi.

F'Jum 8, 65% (131/203) u 46% (93/203) tal-individwi kellhom tnaqqis fit-tagħbija virali mil-linja baži $> 0.5 \log_{10} \text{ c/mL}$ u $> 1 \log_{10} \text{ c/mL}$, rispettivament, fil-grupp ta' fostemsavir, meta mqabbel ma' 19% (13/69) u 10% (7/69) tal-individwi, rispettivament, fil-grupp tal-placebo.

Skont l-analiżi tas-sottogrupp, individwi Randomizzati ttrattati b' fostemsavir b' HIV-1 RNA $> 1,000 \text{ c/mL}$ fil-linja baži kisbu tnaqqis medjan fit-tagħbija virali ta' $1.02 \log_{10} \text{ c/mL}$ f'Jum 8, meta mqabbel ma' tnaqqis ta' $0.00 \log_{10} \text{ c/mL}$ f'individwi ttrattati bi placebo blinded.

Il-bidla medjana fl-HIV-1 RNA $\log_{10} \text{ c/mL}$ minn Jum 1 għal Jum 8 ta' monoterapija funzjonali FTR kienet simili f'individwi b'virus ta' sottotip B u sottotip mhux B (F1, BF1 u C). Kien hemm rispons medjan imanqqas f'Jum 8 osservat fis-sottotipi A1 (n=2) u AE (n=1) iżda d-daqs tal-kampjun kien limitat (Tabella 9).

Tabella 9: Bidla ta' HIV-1 RNA ($\log_{10} \text{ c/mL}$) minn Jum 1 f'Jum 8 skont is-sottotip tal-HIV fil-Linja baži

Koorti Randomizzat FTR 600 mg BID (N=203)								
Bidla fl-HIV-1 RNA ($\log_{10} \text{ kopji/mL}$) fil-Plazma minn Jum 1 f'Jum 8								
Sottotip tal-HIV fil-Linja baži	n	Medja	SD	Medjan	Q1	Q3	Min.	Mass.
n	199 ^a	-0.815	0.7164	-0.877	-1.324	-0.317	-2.70	1.25
B	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
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
Oħrajn ^b	7	-0.787	1.0674	-1.082	-1.529	-0.034	-2.11	1.16

Note: Monoterapija FTR tirreferi għal monoterapija funzjonali meta FTR jingħata fuq sfond ta' terapija ARV li ma ħadmitx.

a. Numru ta' individwi b' data disponibbli kemm għal Jum 1 kif ukoll għal Jum 8

a. Oħrajn tinkludi (n): Ma jistax jiġi analizzat/Mhux irrappurtat (1), G (2); Virus rikombinanti/Taħlitiet (4).

Ir-riżultati viroloġiċi skont Analizi Snapshot tal-ITT-E f'Gimghat 24, 48 u 96 huma murija f'Tabelli 10 u 11 għall-Koorti Randomizzati u Mhux randomizzati, rispettivament.

**Tabella 10: Risultati Virologici (HIV-1 RNA ta' <40 kopja/mL) f' Ġimghat 24, 48 u 96
b' Fostemsavir (600 mg darbtejn kuljum) flimkien ma' Trattament ta' Sfond Ottimizzat
(Koorti Randomizzat) fil-prova BRIGHTE (Popolazzjoni ITT-E, Algoritmu Snapshot)**

	Fostemsavir 600 mg darbtejn kuljum		
	Ġimgha 24 (N = 272)	Ġimgha 48 (N = 272)	Ġimgha 96 (N = 272)
HIV-1 RNA ta' <40 kopja/mL	53%	54%	60%
HIV-1 RNA ta' ≥40 kopja/mL	40%	38%	30%
<i>Data</i> fil-perjodu mhux ta' <40 kopja/mL	32%	26%	12%
Imwaqqaf minhabba nuqqas ta' effikaċċja	<1%	2%	4%
Imwaqqaf għal raġunijiet oħra waqt li ma kinux soppressi	1%	3%	6%
Bidla fil-kors ta' ART	6%	7%	8%
L-ebda data viroloġika	7%	8%	10%
Raġunijiet			
L-istudju/il-medicina tal-istudju twaqqaf/twaqqfet minhabba avveniment avvers jew mewt	4%	5%	6%
L-istudju/il-medicina tal-istudju twaqqaf/twaqqfet għal raġunijiet oħra	2%	3%	3%
<i>Data</i> nieqsa matul il-perjodu iżda waqt l-istudju	1%	<1%	2%
HIV-1 RNA <40 kopja/mL skont il-Kovarjati fil-Linja bażi n/N (%)			
Tagħbija virali fil-Plazma fil-Linja bażi (kopji/mL)			
<100,000	116 / 192 (60%)	118 / 192 (61%)	124 / 192 (65%)
≥100,000	28 / 80 (35%)	28 / 80 (35%)	39 / 80 (49%)
CD4+ fil-linja bażi (ċelluli/ mm³)			
<20	23 / 72 (32%)	25 / 72 (35%)	33 / 72 (46%)
20 sa <50	12 / 25 (48%)	12 / 25 (48%)	14 / 25 (56%)
50 sa <200	59 / 102 (58%)	59 / 102 (58%)	62 / 102 (61%)
≥200	50 / 73 (68%)	50 / 73 (68%)	54 / 73 (74%)
Numru ta' Klassijiet Antiretrovirali (ARV) Kompletament Attivi u Disponibbli fl-OBT inizjali			
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%)
Rispons bid-DTG bħala komponent tal-OBT			
DTG	129/229 (56%)	127/229(55%)	146/229 (64%)
DTG (darba kuljum)	35/58 (60%)	34/58 (59%)	40/58 (69%)
DTG (darbtejn kuljum)	94/171 (55%)	93/171 (54%)	106/171 (62%)
L-ebda DTG	15/43 (35%)	19/43 (44%)	17/43 (40%)
Rispons bid-DTG u DRV bħala komponent tal-OBT			
DTG u DRV	68/117 (58%)	60/117 (51%)	75/117 (64%)
Bid-DTG, mingħajr DRV	61/112 (54%)	67/112 (60%)	71/112 (63%)
Mingħajr DTG, bid-DRV	5/17 (29%)	8/17 (47%)	8/17 (47%)
Mingħajr DTG, mingħajr DRV	10/26 (38%)	11/26 (42%)	9/26 (35%)
Sess			
Raġel	104 / 200 (52%)	102 / 200 (51%)	118 / 200 (59%)
Mara	40 / 72 (56%)	44 / 72 (61%)	45 / 72 (63%)
Razza			
Abjad	90 / 185 (49%)	92 / 185 (50%)	103 / 185 (56%)
Iswed jew Afrikan-Amerikan/Oħrajn	54 / 87 (62%)	54 / 87 (62%)	60 / 87 (69%)
Età (snin)			
<50	81 / 162 (50%)	81 / 162 (50%)	96 / 162 (59%)
≥50	63 / 110 (57%)	65 / 110 (59%)	67 / 110 (61%)

N = Numru ta' individwi fil-Koorti Randomizzata.

OBT = Terapija ta' Sfond Ottimizzata; DRV = Darunavir; DTG = Dolutegravir

* Jinkludi individwi li qatt ma bdew OBT, ġew assenjati b'mod mhux korrett għall-Koorti Randomizzata jew kellhom wieħed jew aktar mill-aġenti ARV attivi disponibbli waqt l-iskrinjar iżda ma użawhomx bħala parti mill-OBT inizjali.

Fil-Koorti Randomizzata, tagħbija virali ta' <200 HIV-1 RNA kopja/mL inkisbet fi 68 %, 69 % u 64 % tal-individwi fil-Ġimgħat 24, 48 u 96, rispettivament. F'dawn il-punti taż-żmien, il-proporzjon ta' individwi b'tagħbija virali ta' <400 HIV-1 RNA kopja/mL kien ta' 75 %, 70 % u 64 %, rispettivament (ITT-E, Algoritmu snapshot). Il-bidliet medji fl-għadd ta' ċelluli T CD4+ mil-linja bażi komplew jiżiedu maż-żmien (jiġifieri 90 ċellula/mm³ f'Ġimgħa 24, 139 ċellula/mm³ f'Ġimgħa 48 u 205 ċellula/mm³ f'Ġimgħa 96). Abbażi ta' subanalizi fil-Koorti Randomizzata, individwi bl-aktar għadd baxx ta' ċelluli T CD4+ fil-linja bażi (<20 ċellula/mm³) kellhom żieda simili fl-għadd ta' CD4+ maż-żmien meta mqabbla ma' individwi b'għadd ta' ċelluli T CD4+ fil-linja bażi oġhla (>50, >100, >200 ċellula/mm³).

Tabella 11: Riżultati Viroloġiċi (HIV-1 RNA <40 kopja/mL) f'Ġimgħat 24, 48 u 96 b'Fostemsavir (600 mg darbtejn kuljum) flimkien ma' Trattament ta' Sfond Ottimizzata (Koorti Mhux Randomizzata) fil-prova BRIGHTE (Popolazzjoni ITT-E, Algoritmu Snapshot)

	Fostemsavir 600 mg darbtejn kuljum		
	Ġimgħa 24 (N = 99)	Ġimgħa 48 (N = 99)	Ġimgħa 96 (N = 99)
HIV-1 RNA <40 kopja/mL	37%	38%	37%
HIV-1 RNA ≥40 kopja/mL	55%	53%	43%
<i>Data</i> fil-perjodu mhux ta' <40 kopja/mL	44%	33%	15%
Imwaqqaf minhabba nuqqas ta' effikaċja	0%	2%	3%
Imwaqqaf għal raġunijiet oħra waqt li ma kinux soppressi	2%	3%	6%
Bidla fil-kors ta' ART	8%	14%	19%
L-ebda data viroloġika	8%	9%	19%
Raġunijiet			
L-istudju/il-mediċina tal-istudju twaqqaf/twaqqfet minhabba avveniment avvers jew mewt	4%	7%	14%
L-istudju/il-mediċina tal-istudju twaqqaf/twaqqfet għal raġunijiet oħra	0%	2%	4%
<i>Data</i> nieqsa matul il-perjodu iżda waqt l-istudju	4%	0%	1%

Fil-Koorti Mhux Randomizzata (individwi mingħajr ARVs kompletament attivi u approvati disponibbli waqt l-iskrinjar), il-proporzjon ta' individwi b'HIV-1 RNA ta' <200 kopja/mL kien ta' 42 %, 43 % u 39 %, u l-proporzjon ta' individwi b'HIV-1 RNA ta' <400 kopja/mL kien ta' 44 %, 44 % u 40 %, f'Ġimgħat 24, 48 u 96, rispettivament (ITT-E, Algoritmu snapshot). Il-bidliet medji fl-għadd ta' ċelluli CD4+ mil-linja bażi żiedu maż-żmien: 41 ċellula/mm³ f'Ġimgħa 24, 64 ċellula/mm³ f'Ġimgħa 48 u 119-il ċellula/mm³ f'Ġimgħa 96.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b'Rukobia f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fl-infezzjoni tal-HIV (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika ta' temsavir wara l-ghoti ta' fostemsavir hija simili bejn individwi b'saħħithom u dawk infettati bl-HIV-1. F'individwi infettati bl-HIV-1, il-varjabbiltà bejn l-individwi (%CV) fis- C_{max} u l-AUC ta' temsavir fil-plażma varjat minn 20.5 sa 63 % u s- C_t minn 20 sa 165 %. Il-varjabbiltà bejn l-individwi fit-tneħħija orali u l-volum ta' distribuzzjoni ċentrali orali stmata mill-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' individwi b'saħħithom minn studji ta' Fazi I magħżula u pazjenti infettati bl-HIV-1 kienet ta' 43 % u 48 %, rispettivament.

Assorbiment

Fostsavir huwa promediċina li tiġi metabolizzata għal temsavir minn fosfatazi alkalina fil-wieċ luminali tal-musrana ż-żghira u ġeneralment ma tiġix osservata fil-plażma wara l-ghoti orali. Il-frazzjoni attiva, temsavir, tiġi assorbita malajr bil-ħin medjan sakemm jintlaħqu l-koncentrazzjonijiet massimi fil-plażma (T_{max}) ta' sagħtejn wara d-doża (sajjem). Temsavir jiġi assorbit mill-musrana ż-żghira u l-musrana l-għamja/il-kolon axxendenti prossimali.

Il-parametri farmakokinetiċi wara doži orali multipli ta' fostemsavir 600 mg darbtejn kuljum f'individwi adulti infettati bl-HIV-1 qed jintwerew fit-Tabella 12.

Tabella 12: Parametri Farmakokinetiċi ta' Doži Multipli ta' Temsavir wara għoti orali ta' Fostemsavir 600 mg darbtejn kuljum

Parametri Farmakokinetiċi	Medja Ġeometrika (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)

a. Ibbażat fuq analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni bi jew mingħajr ikel, flimkien ma' mediċini antiretrovirali oħra. CV = Koeffiċjent tal-Varjazzjoni.

Il-bijodisponibilità assoluta ta' temsavir kienet ta' 26.9 % wara l-ghoti orali ta' doża waħda ta' 600 mg ta' fostemsavir.

Effett tal-Ikel

Il-bijodisponibilità (AUC) ta' temsavir ma kinitx affettwata minn ikla standard (madwar 423 kcal, 36% xaħam) iżda żdiedet 81 % b'ikla b'kontenut għoli ta' xaħam (madwar 985 kcal, 60% xaħam) u mhijiex meqjusa bħala klinikament sinifikanti. Irrispettivament mill-kontenut ta' kaloriji u xaħam, l-ikel ma kellu l-ebda impatt fuq is- C_{max} ta' temsavir fil-plażma.

Distribuzzjoni

Temsavir jehel bejn wieħed u ieħor 88 % mal-proteini tal-plażma tal-bniedem abbaži ta' *data in vivo*. L-albumina fis-seru tal-bniedem hija l-kontributor ewlieni għat twaħħil ta' temsavir mal-proteini fil-plażma fil-bniedem. Il-volum ta' distribuzzjoni ta' temsavir fi stat fiss (V_{ss}) wara l-ghoti ġol-vina huwa stmat għal 29.5 L. Il-proporzjon tas- C_{max} tar-radju karbon totali ta' demm għal plażma kien madwar 0.74, li jindika assoċjazzjoni minima ta' temsavir jew il-metaboliti tiegħu maċ-ċelluli ħomor tad-demm. Il-proporzjon liberu ta' temsavir fil-plażma kien bejn wieħed u ieħor 12 sa 18 % f'individwi b'saħħithom, 23 % f'individwi b'indeboliment tal-fwied sever, u 19 % f'individwi b'indeboliment tal-kliewi sever, u 12 % f'pazjenti infettati bl-HIV-1.

Bijotrasformazzjoni

In vivo, temsavir jiġi metabolizzat primarjament permezz ta' idroliżi tal-esterażijiet (36.1% tad-doża mogħtija) u sekondarjament minn passaġġi ossidattivi medjati minn CYP3A4 (21.2% tad-doża

mogħtija). Metaboliti oħra li mhumiex CYP3A4 jammontaw għal 7.2 % tad-doża mogħtija. Il-glukoronidazzjoni hija passaġġ metaboliku minuri (<1% tad-doża mogħtija).

Temsavir jiġi metabolizzat b'mod estensiv, li jammonta għall-fatt li 3 % biss tad-doża mogħtija jiġi rkuprat fl-awrina u l-ippurgar tal-bniedem. Temsavir jiġi bijotrasformat f'żewġ metaboliti inattivi ċirkolanti predominanti, BMS-646915 (prodott ta' idrolizi) u BMS-930644 (prodott ta' N-dealkylation).

Interazzjonijiet

Mhumiex mistennija interazzjonijiet sinifikanti meta fostemsavir jingħata flimkien ma' substrati ta' CYPs, uridine diphosphate glucuronosyl transferases (UGTs), P-gp, proteina ta' rezistenza għal hafna mediċini (MRP)2, pompa ta' esportazzjoni tal-melħ biljari (BSEP), polypeptide ta' trasport kongunt ta' sodium taurocholate (NTCP), OAT1, OAT3, trasportaturi organiċi tal-katjon (OCT)1 u OCT2 abbażi ta' *data* dwar l-interazzjoni mediċinali *in vitro* u klinika. Abbażi ta' *data in vitro*, temsavir u ż-żewġ metaboliti tiegħu (BMS-646915 u BMS-930644) inibixxew il-proteina ta' estrużjoni ta' mediċini multipli u tossini (MATE)1/2K; din l-interazzjoni x'aktarx ma tkunx ta' sinifikanza klinika.

Eliminazzjoni

Temsavir għandu nofs haġja terminali ta' madwar 11-il siegħa. It-tneħħija ta' temsavir fil-plażma wara l-għoti ġol-vina kienet ta' 17.9 L/siegħa, u t-tneħħija apparenti (CL/F) wara l-għoti orali kienet ta' 66.4 L/siegħa. Wara l-għoti orali ta' doża waħda ta' 300 mg fostemsavir ¹⁴C-tikkettat fi studju ta' bilanċ tal-massa tal-bniedem, 51 % u 33 % tar-radjuattività nstab fl-awrina u fl-ippurgar, rispettivament. Abbażi ta' ġbir limitat tal-bili f'dan l-istudju (3 sa 8 sigħat wara d-doża), it-tneħħija biljari kienet tammonta għal 5 % tad-doża radjuattiva, li jissuġġerixxi li frazzjoni tat-tneħħija fl-ippurgar hija minn tneħħija biljari.

Linearità/nuqqas ta' linearità

Wara għoti wiehed u ripetut tal-pilloli fostemsavir ER, zidiet fl-esponiment ta' temsavir fil-plażma (C_{max} u AUC) dehru proporzjonali għad-doża, jew ftit oġhla minn proporzjonali għad-doża, f'individwi infettati bl-HIV-1.

Popolazzjonijiet speċjali ta' pazjenti

Popolazzjoni pedjatrika

Il-farmakokinetika ta' temsavir ma ġietx evalwata fi tfal u adolexxenti iżgħar minn 18-il sena.

Anzjani

Analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' temsavir bl-użu ta' *data* f'adulti infettati bl-HIV-1 uriet li ma kien hemm l-ebda effett klinikament rilevanti tal-età fuq l-esponiment għal temsavir.

Data farmakokinetika għal temsavir f'individwi li għandhom aktar minn 65 sena hija limitata. Pazjenti anzjani jistgħu jkunu aktar suxxettibbli għal titwil tal-intervall QT indott mill-mediċina (ara sezzjoni 4.4).

Indeboliment tal-kliewi

L-effett tal-indeboliment tal-kliewi fuq l-esponiment ta' temsavir wara doża waħda ta' 600 mg ta' fostemsavir ġie evalwat fi studju open-label fi 30 individwu adult b'funzjoni tal-kliewi normali, indeboliment tal-kliewi hafif, moderat, u sever, u individwi b'ESRD fuq emodjalizi (n=6 f'kull grupp). Abbażi tat-tneħħija tal-kreatinina (CL_{cr}), kif ġej: $60 \leq CL_{cr} \leq 89$ (hafif), $30 \leq CL_{cr} < 60$ (moderat), $CL_{cr} < 30$ (sever, u ESRD fuq emodjalizi) mL/min, ma kien hemm l-ebda effett klinikament rilevanti ta' indeboliment tal-kliewi fuq il-parametri tal-esponiment farmakokinetiku (C_{max} u AUCs) ta' temsavir (total u mhux marbut). Il-frazzjoni mhux marbuta (fu) medja ta' TMR għall-grupp ta' indeboliment tal-kliewi sever kien madwar 58 % oġhla meta mqabbel mal-grupp tal-funzjoni

tal-kliwi normali. Il-medja mbassra tal-mudell ta' rigressjoni tizzied fit-TMR fil-plażma (proporzjon mhux marbut), is- C_{max} u l-AUC kienu $\leq 15\%$ u għall-AUC $\leq 30\%$ għall-gruppi ta' RI hafif, moderat u sever. Is- C_{max} (marbut u mhux marbut) kienet aktar baxxa mil-limitu tas- C_{max} ta' zieda ta' madwar 4.2 drabi (7500 ng/ml) stabbilit abbażi ta' rispons għall-esponiment ta' temsavir. Temsavir ma għiex eliminat faċilment b'emodjalizi, b'madwar 12.3 % tad-doża mogħtija li tneħħiet matul is-sessjoni ta' emodjalizi ta' 4 sigħat. L-emodjalizi mibdija 4 sigħat wara d-dożagġ ta' temsavir kienet assoċjata ma' zieda medja ta' 46 % fis- C_{max} totali ta' temsavir fil-plażma u tnaqqis medju ta' 11 % fl-AUC relattiva għall-farmakokinetika mingħajr emodjalizi.

Indeboliment tal-fwied

L-effett tal-indeboliment tal-fwied fuq l-esponiment ta' temsavir wara doża waħda ta' 600 mg ta' fostemsavir għe evalwat fi studju open-label fi 30 individwu adult b'indeboliment tal-fwied normali (n=12), hafif (Puntegġ Child-Pugh A, n=6), moderat (Puntegġ Child-Pugh B, n=6), u sever (Puntegġ Child-Pugh C, n=6). F'pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif sa sever, l-esponiment miżjud kemm għal C_{max} u AUC mhux marbut u totali kien fil-medda ta' 1.2 sa 2.2 darbiet. Madankollu, il-limiti ta' fuq tas-CI ta' 90% taż-2 naħat għall-impatt tal-indeboliment tal-fwied fuq is- C_{max} ta' temsavir totali u mhux marbut fil-plażma kienu aktar baxxi mil-level limitu tas- C_{max} ta' zieda ta' madwar 4.2 drabi (7500 ng/ml) stabbilit abbażi ta' rispons għall-esponiment ta' temsavir (ara sezzjoni 5.1- Effetti fuq l-elettrokardjogramma).

Sess

L-analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni ma indikat l-ebda effett klinikament rilevanti tas-sess fuq l-esponiment ta' temsavir. Mis-764 individwu inklużi fl-analizi, 216 (28%) kienu nisa.

Razza

L-analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni ma indikat l-ebda effett klinikament rilevanti tar-razza fuq l-esponiment ta' temsavir.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Karċinogenezi u mutagenezi

La fostemsavir u lanqas temsavir ma kienu mutagēniċi jew klastogēniċi bl-użu ta' testijiet *in vitro* f' batterji u f' ċelluli mammiferi kkolturati u f' analizi tal-mikronukleu tal-far *in vivo*. Fostemsavir ma kienx karċinogēniku fi studji fit-tul fil-gurdien u fil-far wara għoti gastriku orali sa 26 u 100 ġimgħa, rispettivament.

Effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva

Fil-firien, il-fertilità fl-irġiel ma kinitx affettwata f'esponimenti tat-TMR sa 125 darba l-esponiment fil-bniedem bl-RHD minkejja tossiċità testikulari u epididimali. Il-fertilità tan-nisa u t-tqala bikrija wkoll ma kinitx affettwata b'mod avvers f'esponimenti sa 186 darba l-esponiment tal-bniedem bl-RHD. Fil-waqt li esponiment embrijofetali intwera fi studju ta' distribuzzjoni separat f'firien tqal b'għoti orali ta' ^{14}C -FTR, ma għe osservat l-ebda effett fuq l-iżvilupp embrijofetali f'din l-ispeċi f'esponimenti sa 200 darba l-esponiment tal-bniedem bl-RHD. Fil-fniek, l-iżvilupp embrijofetali wkoll ma kienx affettwat f'esponimenti sa 30 darba l-esponiment tal-bniedem bl-RHD. L-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid, inkluż il-kisba tal-pubertà u l-memorja tat-tagħlim fil-frieħ, ma kienx influwenzat fil-firien f'esponimenti sa 50 darba l-esponiment tal-bniedem bl-RHD. F'esponimenti materni li huma sa 130 darba l-AUC tal-bniedem bl-RHD, kien osservat tnaqqis fil-vijabilità wara t-twelid probabbilment minhabba esponiment fit-treddiġh miżjud għat-TMR fil-frieħ. TMR huwa preżenti fil-halib ta' firien li jkunu qed iredgħu u fid-demmi tal-frieħ tal-firien li jiġu esposti waqt it-treddiġh.

Effet tossiku minn doži ripetuti

Fostemsavir għe evalwat fi studji dwar l-effett tossiku minn doži ripetuti fil-firien (sa 26 ġimgħa) u fil-klieb (sa 39 ġimgħa). Studji dwar it-telemetrija kardjovaskulari indikaw li kemm l-FTR kif ukoll it-

TMR tawlu b' mod minimu l-intervall tal-QT fil-klieb (madwar 8 sa 18 msek) b'koncentrazzjonijiet fil-plazma ta' $TMR > 2x RHD C_{max}$. Sejbiet prinċipali kienu tossiċità testikulari (deġenerazzjoni tal-epitelju seminiferu, tnaqqis fil-motilità tal-isperma u tibdil morfoloġiku tal-isperma), tossiċità renali (tnaqqis fil-pH tal-awrina, dilatazzjoni tubulari renali, żieda fil-piż tal-kliewi u l-volum tal-awrina), tossiċità adrenali (angjeksi, żieda fid-daqs tal-glandola u piż), u tossiċità fil-fwied (depożiti tal-pigment biljari kanalkulari tal-fwied u depożiti tal-pigment lipofuscin f'celluli Kupffer). Dawn is-sejbiet kienu osservati fil-firien biss (f'esponimenti sistemici ta' ≥ 30 darba l-esponiment kliniku tal-bniedem ta' 600 mg darbtejn kuljum ibbażat fuq l-AUC), hlief it-tossiċità tal-fwied irrapportata fil-klieb (f'multipli ta' esponiment ≥ 3). Il-maġġoranza ta' dawn l-effetti kienu dipendenti fuq it-tul ta' żmien u kienu reversibbli mal-waqfien tat-trattament.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Hydroxypropylcellulose
Hypromellose
Colloidal anhydrous Silica
Magnesium stearate

Kisja tal-pillola

Poly(vinyl alcohol)
Titanium dioxide (E171)
Macrogol 3350
Talc
Iron oxide yellow (E172)
Iron oxide red (E172)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn kundizzjonijiet speċjali għall-ħażna.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Fliexken bojod ta' polietilen ta' densità għolja (HDPE) b'tappijiet tal-polypropylene reżistenti għat-tfal li jinkludu inforra tas-shana tal-induzzjoni b'wiċċ ta' polyethylene. Kull pakkett fih fliexkun wiehed jew tliet fliexken, kull wiehed fih 60 pillola li terhi l-mediċina bil-mod.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligġiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
In-Netherlands

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 04 ta' Frar 2021

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal- manifattur(i) responsabbli għall-ħruġ tal-lott

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

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jippreżenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fil-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rukobia 600 mg pilloli li jerġu l-medicina bil-mod fostemsavir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA (I) ATTIVA(I)

Kull pillola li terġi l-medicina bil-mod fiha fostemsavir tromethamine ekwivalenti għal 600 mg fostemsavir.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola li terġi l-medicina bil-mod
60 pillola li jerġu l-medicina bil-mod

180 (3 fliexken ta' 60) pillola li jerġu l-medicina bil-mod

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
In-Netherlands

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

rukobia

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rukobia 600 mg pilloli li jerġu l-mediċina bil-mod fostemsavir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA (I) ATTIVA(I)

Kull pillola li terġi l-mediċina bil-mod fiha fostemsavir tromethamine ekwivalenti għal 600 mg fostemsavir.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

60 pillola li terġi l-mediċina bil-mod

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

ViiV Healthcare BV

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1518/001

EU/1/20/1518/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Rukobia 600 mg pilloli li jerhu l-mediċina bil-mod fostemsavir

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhumiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Rukobia u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Rukobia
3. Kif għandek tiehu Rukobia
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Rukobia
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Rukobia u għalxiex jintuża

Rukobia fih fostemsavir u huwa tip ta' mediċina tal-HIV (antiretrovirali) magħrufa bħala *inibitur tat-twaħħil* (AI). Din taħdem billi tehel mal-virus u mbagħad timblokkah milli jidhol fiċ-ċelluli tad-demem tiegħek.

Rukobia jintuża, flimkien ma' mediċini antiretrovirali oħra (*terapija kombinata*), biex jittratta infezzjoni tal-HIV f'adulti b'għażliet ta' trattament limitati (mediċini antiretrovirali oħra li mhumiex effettivi biżżejjed jew li mhumiex xierqa).

Rukobia ma jfejjaqx l-infezzjoni tal-HIV; dan inaqqas l-ammont ta' virus f'gismek u jzommu f'livell baxx. Minhabba li l-HIV inaqqas in-numru ta' ċelluli CD4 fil-gisem tiegħek, meta l-HIV jinżamm f'livell baxx, dan iżid ukoll l-għadd ta' ċelluli CD4 fid-demem tiegħek. Iċ-ċelluli CD4 huma tip ta' ċellula bajda tad-demem li huma importanti biex jgħinu lill-gisem tiegħek jiġġieled l-infezzjonijiet.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Rukobia

Tiħux Rukobia

- jekk inti **allergiku għal fostemsavir** jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżzla fis-sezzjoni 6).
- jekk qed tiehu xi waħda minn dawn il-mediċini:
 - **carbamazepine**, jew **phenytoin** (użati għat-trattament **tal-epilessija** u għall-prevenzjoni ta' attacchi ta' puplesija (aċċessjonijiet))

- **mitotane** (għat-trattament ta' diversi tipi ta' **kancer**)
- **enzalutamide** (għat-trattament tal-**kancer tal-prostata**)
- **rifampicin** (għat-trattament ta' xi **infezzjonijiet batterjali bħat-tuberkulozi**)
- mediċini li fihom **St John's wort** (*Hypericum perforatum*) (prodott erbali għad-**dipressjoni**).

➔ **Jekk taħseb li xi wiehed minn dawn japplika għalik, tihux Rukobia** sakemm tkun iċċekkjat mat-tabib tiegħek.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kundizzjonijiet li għandek toqgħod attent għalihom

Xi persuni li jieħdu mediċini għall-infezzjoni tal-HIV jiżviluppaw kundizzjonijiet oħra, li jistgħu jkunu serji. Dawn jinkludu:

- infezzjonijiet u infjammazzjoni
- uġiġh u ebusija fil-ġogi u problemi fl-għadam

Għandek bżonn tkun taf dwar sinjali u sintomi importanti li għandek toqgħod attent għalihom waqt li tkun qed tieħu Rukobia.

➔ Ara Sezzjoni 4 ta' dan il- fuljett.

Qabel ma tieħu Rukobia t-tabib tiegħek jeħtieġ li jkun jaf

- jekk għandek jew kellek **problema tal-qalb**, jew jekk tinnota xi tibdil mhux tas-soltu fit-taħbit tal-qalb tiegħek (bħal taħbit mgħaġġel wisq jew bil-mod wisq). Rukobia jista' jaffettwa r-ritmu tal-qalb.
- Jekk għandek jew kellek **mard tal-fwied**, inkluż epatite B jew epatite C.

➔ **Kellem lit-tabib tiegħek** jekk dan japplika għalik. Jista' jkollok bżonn aktar viżiti, li jinkludu testijiet tad-demm, waqt li tkun qed tieħu l-mediċini tiegħek.

Se jkollok bżonn testijiet tad-demm regolari

Sakemm iddum tieħu Rukobia, it-tabib tiegħek ser jirraġa għal testijiet tad-demm regolari biex ikejjel l-ammont ta' HIV fid-demm tiegħek, u biex jiċċekkja għal effetti sekondarji. Hemm aktar informazzjoni dwar dawn l-effetti sekondarji f'**Sezzjoni 4** ta' dan il-fuljett.

Ibqa' f'kuntatt regolari mat-tabib tiegħek

Rukobia jgħin biex jikkontrolla l-kundizzjoni tiegħek, iżda mhuwiex kura għall-infezzjoni tal-HIV. Għandek bżonn tibqa' tieħdu kuljum biex twaqqaf il-marda milli tmur għall-aġar. Minhabba li Rukobia ma jikkurax l-infezzjoni tal-HIV, xorta tista' tiżviluppa infezzjonijiet u mard iehor marbut mal-infezzjoni tal-HIV.

➔ **Żomm kuntatt mat-tabib tiegħek, u tiqafx tieħu Rukobia** mingħajr il-parir tat-tabib tiegħek.

Ipproteġi persuni oħra

L-infezzjoni tal-HIV tinxtered permezz ta' kuntatt sesswali ma' xi hadd li għandu l-infezzjoni, jew permezz ta' trasferiment ta' demm infettat (pereżempju, billi l-labar tal-injezzjoni jinqas ma' oħrajn). Xorta tista' tgħaddi l-HIV meta tkun qed tieħu din il-mediċina, għalkemm terapija antiretrovirali effettiva tbaxxi r-riskju. Iddiskuti mat-tabib tiegħek il-prekawzjonijiet li għandek tieħu biex tevita li tinfetta persuni oħra.

Tfal u adolexxenti

Rukobia mhuwiex rakkomandat għal persuni taħt it-18-il sena minhabba li ma ġiex studjat f'dan il-grupp ta' età.

Mediċini oħra u Rukobia

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu xi mediċini oħra, jekk ħadthom dan l-aħħar, jew jekk tibda tieħu oħrajn ġodda.

Rukobia m'għandux jittiehed ma' xi mediċini oħra

Tiħux Rukobia jekk qed tieħu xi waħda minn dawn il-mediċini:

- **carbamazepine**, jew **phenytoin**, għat-trattament tal-**epilessija** u għall-prevenzjoni ta' aċċessjonijiet
- **mitotane**, għat-trattament ta' diversi tipi ta' **kanċer**
- **enzalutamide**, għat-trattament tal-**kanċer tal-prostata**
- **rifampicin**, għat-trattament ta' **xi infezzjonijiet batterjali bħat-tuberkulozi**
- prodotti li fihom **St John' s wort** (*Hypericum perforatum*) (prodott erbali għad-**dipressjoni**)

Din il-mediċina mhijiex rakkomandata ma' Rukobia:

- elbasvir/grazoprevir, għat-trattament ta' **infezzjoni tal-epatite C**.

➔ **Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek** jekk qed tiġi ttrattat b'din il-mediċina.

Xi mediċini jistgħu jaffettwaw il-mod kif jahdem Rukobia

Jew jistgħu jagħmluha aktar probabbli li jkollok effetti sekondarji. Rukobia jista' jaffettwa wkoll kif jahdmu xi mediċini oħra.

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu xi waħda mill-mediċini fil-lista li ġejja:

- amiodarone, disopyramide, ibutilide, procainamide, quinidine, jew sotalol, użati għat-trattament ta' **kondizzjonijiet tal-qalb**
- **statini** (atorvastatin, fluvastatin, pitavastatin, rosuvastatin jew simvastatin), użati **biex ibaxxu l-livelli tal-kolesterol**
- ethinyl estradiol, użat għall-**kontroll tat-twelid**
- tenofovir alafenamide, użati bħala **antivirali**.

➔ **Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek** jekk qed tieħu xi waħda minn dawn. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jaġġusta d-doża tiegħek jew li jkollok bżonn aktar viżti.

Tqala

Jekk inti **tqila** jew **tahseb li tista' tkun tqila** jew jekk qed **tippjana li jkollok tarbija, tiħux Rukobia** mingħajr ma tiċċekkja mat-tabib tiegħek. **It-tabib tiegħek** se jiddiskuti miegħek il-benefiċċju u r-riskju għat-tarbija tiegħek li tieħu Rukobia waqt li inti tqila.

Treddigh

Nisa li huma pożittivi għall-HIV m'għandhomx iredgħu minħabba li l-infezzjoni tal-HIV tista' tingħadda lit-tarbija fil-ħalib tas-sider.

Mhux magħruf jekk l-ingredjenti ta' Rukobia jistgħux jgħaddu fil-ħalib tas-sider u jagħmlux ħsara lit-tarbija tiegħek.

➔ **Kellem lit-tabib tiegħek immedjatament**, jekk qed tredda', jew qed tahseb li tredda'.

Sewqan u thaddim ta' magni

Rukobia jista' jistordik u jkollok effetti sekondarji oħra li jagħmluk inqas attent. Issuqx jew thaddimx magni sakemm ma tkunx ċert li m'intix affettwat.

3. Kif ghandek tiehu Rukobia

Dejjem ghandek tiehu Rukobia skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

- **Id-doża normali** ta' Rukobia hija ta' pillola waħda ta' 600 mg, darbtejn kuljum.
- **Rukobia ghandu jinbela' shih**, ma' xi likwidu. **Tomghodx, tfarrakx u taqsamx il-pilloli** — jekk tagħmel hekk, hemm il-periklu li l-medicina tista' tigi rilaxxata f'gismek malajr wisq.
- Tista' tiehu Rukobia **mal-ikel jew minghajru**.

Jekk tiehu Rukobia aktar milli suppost

Jekk tiehu wisq pilloli ta' Rukobia, **ikkuntattja lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.** Jekk possibbli, urihom il-pakkett Rukobia.

Jekk tinsa tiehu Rukobia

Ħudha hekk kif tiftakar. Madankollu, jekk sar il-ħin għad-doża tiegħek li jmiss, aqbeż id-doża li qbiżt u mur lura għall-iskeda regolari tiegħek. **M' għandekx tiehu doża doppja** biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu..

Jekk ikollok xi dubju dwar x'għandek tagħmel, **staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.**

Jekk tieqaf tiehu Rukobia

Tiqafx tiehu Rukobia minghajr ma tiċċekkja mat-tabib tiegħek.

Biex tikkontrolla l-infezzjoni tal-HIV tiegħek u biex twaqqaf il-marda tiegħek milli tmur għall-agħar, hu Rukobia għat-tul ta' żmien li jirrakkomandalek it-tabib tiegħek. Tiqafx sakemm it-tabib tiegħek ma jgħidlekx biex tagħmel dan.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, iżda ma jidhrux f'kulhadd, **għalhekk huwa importanti hafna li tkellem lit-tabib tiegħek dwar kwalunkwe tibdil f'saħħtek.**

Sintomi ta' infezzjoni u infjammazzjoni huma komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)

Persuni b' infezzjoni avanzata tal-HIV (AIDS) għandhom sistemi immuni dgħajfa, u huma aktar probabbli li jiżviluppaw infezzjonijiet serji (*infezzjonijiet opportunistiċi*). Meta jibdew it-trattament, is-sistema immuni ssir aktar b'saħħitha, għalhekk il-gisem jibda jiġġieled l-infezzjonijiet.

Sintomi ta' infezzjoni u infjammazzjoni jistgħu jiżviluppaw, ikkawżati minn:

- infezzjonijiet antiki moħbija jergħu joħorgu hekk kif il-gisem jiġġieled kontrihom
- is-sistema immuni tattakka t-tessut tal-gisem b'saħħtu (*disturbi awtoimmuni*).

Is-sintomi ta' disturbi awtoimmuni jistgħu jiżviluppaw hafna xhur wara li tibda tiegħu medicina biex tittratta l-infezzjoni tal-HIV tiegħek.

Is-sintomi jistgħu jinkludu:

- **dghufija fil-muskoli** u/jew **uġiġħ fil-muskoli**
- **uġiġħ** jew **nefha fil-ġogi**
- **dghufija** li tibda fl-idejn u fis-saqajn u li timxi 'l fuq lejn it-tronk tal-ġisem
- **palpitazzjonijiet** jew **roghda**
- **nuqqas ta' kwiet** u **moviment eċċessiv** (*iperattività*).

Jekk ikollok xi sintomu ta' infezzjoni u infjammazzjoni jew jekk tinnota xi wiehed mis-sintomi t'hawn fuq:

- ➔ **Ghid lit-tabib tiegħek immedjatament.** Tihux mediċini oħra għall-infezzjoni mingħajr ma tiċċekkja mat-tabib tiegħek.

Effetti sekondarji komuni hafna (jistgħu jaffettwaw **aktar minn persuna 1 minn kull 10**):

- thossok ma tiflaħx (*dardir*)
- dijarea
- tkun ma tiflaħx (*rimettar*)
- uġiġħ fl-istonku (*uġiġħ addominali*)
- uġiġħ ta' ras
- raxx.

- ➔ **Kellem lit-tabib tiegħek** jekk ikollok xi effett sekondarju.

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw **sa persuna 1 minn kull 10**):

- indigestjoni (*dispepsja*)
- nuqqas ta' enerġija (gheja)
- disturb fir-ritmu tal-qalb li jidher f'test tal-ECG (*intervall tal-QT imtawwal*)
- uġiġħ fil-muskoli (*mijalgija*)
- thossok imheddel (*nghas*)
- sturdament
- disturb fit-togħma (*disgewzja*)
- gass
- diffikultà biex torqod (*insomnja*)
- ħakk (*pruritu*).

- ➔ **Kellem lit-tabib tiegħek** jekk ikollok xi effett sekondarju.

Xi effetti sekondarji jistgħu jidhru biss fit-testijiet tad-demem tiegħek u jistgħu ma jidhrux immedjatament wara li tibda tiegħu Rukobia.

Effetti sekondarji komuni li jistgħu jidhru fit-testijiet tad-demmm huma:

- zieda fl-enzimi prodotti fil-muskoli (fosfokinażi tal-kreatina, indikatur ta' hsara fil-muskoli)
- zieda fil-kreatinina, indikatur ta' kemm qed jaħdmu tajjeb il-kliewi tiegħek
- zieda fl-enzimi prodotti fil-fwied (transaminases, indikatur ta' hsara fil-fwied).

Effetti sekondarji oħra li jistgħu jidhru fit-testijiet tad-demmm

Effetti sekondarji oħra seħħew f' xi persuni iżda l-frekwenza eżatta tagħhom mhijiex magħrufa:

- zieda fil-bilirubina (sustanza prodotta mill-fwied) fid-demmm.

Ugħigh u ebusija fil-ġogi u problemi fl-għadam

Xi persuni li jieħdu terapija kombinata għall-HIV jiżviluppaw kundizzjoni msejha *osteonekrozi*. B' din il-kundizzjoni, partijiet mit-tessut tal-għadam imutu minhabba tnaqqis fil-provvista tad-demmm lejn l-għadam. In-nies jistgħu jkunu aktar probabbli li jkollhom din il-kundizzjoni:

- jekk ilhom jieħdu terapija kombinata għal żmien twil hin
- jekk qed jieħdu wkoll mediċini antiinfjammatorji msejha kortikosteroidi
- jekk jixorbu l-alkoħol
- jekk is-sistemi immuni tagħhom huma dgħajfa hafna
- jekk għandhom piż żejjed.

Sinjali ta' osteonekrozi jinkludu:

- ebusija fil-ġogi
- ugħigh fil-ġogi (speċjalment fil-ġenbejn, fl-irkoppa jew fl-ispalla)
- diffikultà biex tiċċaqlaq.

Jekk tinnota xi wieħed minn dawn is-sintomi:

→ **Għid lit-tabib tiegħek.**

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f' dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħzen Rukobia

Żomm fejn ma jidhrix u ma jintlahaqx mit-tfal.

Tihux Rukobia wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-pakkett li tidher wara JIS fuq il-kartuna u l-flixxkun.

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn hażna speċjali.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dan se jgħin għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Rukobia

- Is-sustanza attiva hi fostemsavir. Kull pillola fiha fostemsavir tromethamine ekwivalenti għal 600 mg fostemsavir.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma hydroxypropylcellulose, hypromellose, colloidal anhydrous silica, magnesium stearate, poly(vinyl alcohol), titanium dioxide (E171), macrogol 3350, talc, iron oxide yellow (E172), iron oxide red (E172).

Kif jidher Rukobia u l-kontenut tal-pakkett

Rukobia 600 mg pilloli li jerħu l-mediċina bil-mod huma pilloli beige, ovali u bikonvessi, b'tul ta' madwar 19-il mm, wisa' ta' 10 mm, u ħxuna ta' 8 mm, miksijin b'rita, u mmarkati bil-kodiċi "SV 1V7" fuq naħa waħda.

Kull pakkett fih flixxun wieħed jew tliet fliexken, kull wieħed fih 60 pillola li jerħu l-mediċina bil-mod.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu disponibbli fil-pajjiż tiegħek.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
In-Netherlands

II-Manifattur

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

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: + 370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

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

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Deutschland

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

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: + 372 6676 900
estonia@gsk.com

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

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 385 1 6051 999

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 397000
gskcyprus@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

Nederland

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

VIIHVIV HEALTHCARE, UNIPESSOAL, LDA
Tel: + 351 21 094 08 01
viiiv.fi.pt@viiivhealthcare.com

România

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.
Tel: + 4021 3028 208

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
recepacia.sk@gsk.com

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

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

Dan il -fuljett kien rivedut l-ahhar f' {XX/SSSS}.

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.