

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

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

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rukobia 600 mg comprimate cu eliberare prelungită

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține fostemsavir trometamină, echivalent cu fostemsavir 600 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat cu eliberare prelungită

Comprimate filmate de culoare bej, ovale, biconvexe, cu lungime de aproximativ 19 mm, lățime de aproximativ 10 mm și grosime de aproximativ 8 mm, marcate cu „SV 1V7” pe o față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Rukobia, în asociere cu alte antiretrovirale, este indicat pentru tratamentul adulților cu infecție cu HIV-1 multirezistentă la medicamente, pentru care nu este posibilă constituirea unui alt regim antiviral supresor (vezi pct. 4.4 și 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

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

Doze

Doza recomandată este de 600 mg fostemsavir de două ori pe zi.

Doze omise

Dacă pacientul omite să utilizeze o doză de fostemsavir, acesta trebuie să utilizeze doza omisă imediat ce își aduce aminte, cu excepția cazului în care este aproape timpul pentru următoarea doză. În acest caz, doza omisă trebuie ignorată, iar următoarea doză trebuie administrată conform programului obișnuit. Pacientul nu trebuie să ia o doză dublă, pentru a compensa doza omisă.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozelor (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienți cu insuficiență renală sau la cei tratați prin hemodializă (vezi pct. 5.2).

Insuficiența hepatică

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienți cu insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea fostemsavir la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Datele disponibile în prezent sunt expuse la punctul 5.2, însă nu pot fi formulate recomandări privind dozele.

Mod de administrare

Administrare pe cale orală.

Fostemsavir poate fi administrat împreună cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2). Comprimatul cu eliberare prelungită trebuie înghițit întreg, cu apă, fără a fi mestecat, zdrobit sau divizat.

4.3 Contraindicații

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

Administrare concomitentă cu inductori puternici ai CYP3A, care includ, dar în mod neexclusiv: carbamazepina, fenitoina, mitotanul, enzalutamida, rifampicina și sunătoarea (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Sindromul inflamator de reconstituire imună

Pacienții infectați cu HIV și cu deficiență imună severă în momentul instituirii terapiei antiretrovirale (TAR) pot prezenta o reacție inflamatorie la infecții cu germeni oportuniști, asimptomatice sau reziduale, care poate să determine afecțiuni clinice grave sau agravare a simptomelor. De obicei, astfel de reacții au fost observate în primele câteva săptămâni sau luni de la inițierea TAR. Exemple relevante sunt retinita cu virus citomegalic, infecțiile micobacteriene generalizate și/sau localizate și pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii* (*P. carinii*). Orice simptome inflamatorii trebuie evaluate imediat și trebuie instituit tratamentul, dacă acest lucru este necesar. De asemenea, în contextul reactivării imune a fost raportată apariția bolilor autoimune (cum ar fi boala Graves, hepatita autoimună, polimiozita și sindromul Guillain-Barré); cu toate acestea, timpul până la debut este variabil și aceste evenimente pot să apară la multe luni după inițierea tratamentului, iar tabloul clinic poate fi uneori atipic.

Prelungirea intervalului QTc

S-a demonstrat că administrarea unei doze supraterapeutice de fostemsavir (determinând o C_{max} de aproximativ 4,2 ori mai mare decât cea obținută la doza terapeutică) prelungește semnificativ intervalul QTc pe electrocardiogramă (vezi pct. 5.1). Fostemsavir trebuie utilizat cu prudență la pacienți cu antecedente de prelungire a intervalului QT, atunci când se administrează concomitent cu un medicament ce poate induce torsada vârfurilor (precum amiodarona, dizopiramida, ibutilida, procainamida, quinidina sau sotalolul) sau la pacienți cu afecțiuni cardiace preexistente relevante. Pacienții vârstnici pot fi mai susceptibili la medicamentele care prelungesc intervalul QT.

Pacienții infectați concomitent cu virus hepatic B sau virus hepatic C

În cazul pacienților cu infecție concomitentă cu virusul hepatic B și/sau C se recomandă monitorizarea parametrilor biochimici hepatici. Pacienții cu hepatită B sau C cronică și tratați cu terapie antiretrovirală combinată sunt expuși unui risc crescut de reacții adverse hepatice severe și posibil letale. În cazul administrării concomitente de tratament antiviral pentru hepatita B sau C, se vor consulta și Rezumatele caracteristicilor produselor respective.

Infecții oportuniste

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

Osteonecroză

Deși etiologia este considerată plurifactorială (incluzând utilizarea de corticosteroizi, bifosfonați, consumul de alcool etilic, imunosupresia severă, indicele de masă corporală crescut), s-au raportat cazuri de osteonecroză la pacienții cu boală HIV avansată și/sau expunere pe termen lung la terapie antiretrovirală combinată (TARC). Pacienții trebuie îndrumați să solicite sfatul medicului dacă prezintă artralgie, redoare articulară sau dificultate la mișcare.

Interval limitat al activității antivirale

Datele *in vitro* indică faptul că activitatea antivirală a temsavirului este limitată la tulpinile virale HIV-1 din grupul M. Rukobia nu trebuie utilizat pentru tratamentul infecțiilor cauzate de tulpini virale HIV-1, altele decât cele din grupul M (vezi pct. 5.1).

În cadrul grupului M al HIV-1, activitatea antivirală împotriva virusului CRF01_AE este redusă considerabil. Datele disponibile indică faptul că acest subtip are o rezistență dobândită natural la temsavir (vezi pct. 5.1). Se recomandă ca Rukobia să nu fie utilizat pentru tratamentul infecțiilor cauzate de tulpinile virale de HIV-1 subtip CRF01_AE din grupul M.

Interacțiuni cu alte medicamente

Administrarea fostemsavirului concomitent cu elbasvir/grazoprevir nu este recomandată, deoarece concentrațiile plasmatiche mari de grazoprevir pot accentua riscul de creștere a valorilor serice ale ALT (vezi pct. 4.5).

Se recomandă modificarea și/sau stabilirea treptată atentă a dozei în cazul anumitor statine care constituie substraturi pentru OATP1B1/3 sau BCRP (rosuvastatina, atorvastatina, pitavastatina, simvastatina și fluvastatina) atunci când acestea sunt administrate concomitent cu fostemsavir (vezi pct. 4.5).

La administrarea fostemsavirului concomitent cu contraceptive orale, temsavirul a crescut concentrațiile plasmatiche de etinilestradiol. La pacientele tratate cu fostemsavir, dozele terapiei pe bază de estrogen, inclusiv contraceptive orale, nu trebuie să includă mai mult de 30 μg de etinilestradiol pe zi (vezi pct. 4.5). De asemenea, se recomandă prudență, mai ales în cazul utilizării la paciente cu factori de risc suplimentari pentru apariția evenimentelor tromboembolice.

Atunci când fostemsavirul este administrat concomitent cu tenofovir alafenamidă (TAF), se preconizează că temsavirul va crește concentrațiile plasmatiche de TAF prin inhibarea OATP1B1/3 și/sau BCRP. Doza recomandată de TAF este de 10 mg, atunci când este administrat concomitent cu fostemsavir (vezi pct. 4.5).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectul altor medicamente asupra farmacocineticii temsavirului

Temsavir este un substrat pentru glicoproteina P (gp-P) și proteina de rezistență în cancerul mamar (*breast cancer resistance protein*, BCRP), dar nu și pentru transportorii anionici organici OATP1B1 sau OATP1B3. Metabolizarea în cei doi metaboliți circulanți, BMS-646915 și BMS-930644, este mediată de două esteroaze neidentificate (36,1%) și, respectiv, de izoenzima 3A4 a citocromului P₄₅₀ (CYP) (21,2%).

Atunci când fostemsavirul a fost administrat concomitent cu un inductor puternic al CYP3A, rifampicina, s-a observat o reducere semnificativă a concentrațiilor plasmatice de temsavir. Concentrațiile plasmatice ale temsavir pot scădea semnificativ și la administrarea fostemsavirului concomitent cu alți inducitori potenți ai CYP3A și pot conduce la pierderea răspunsului virusologic (vezi pct. 4.3).

Fostemsavir poate fi administrat concomitent cu inhibitori puternici ai CYP3A4, BCRP și/sau gp-P (de exemplu, claritromicina, itraconazolul, posaconazolul și voriconazolul), fără a fi necesară ajustarea dozei, pe baza studiilor clinice privind interacțiunile medicamentoase efectuate cu cobicistat și ritonavir.

Efectul temsavirului asupra farmacocineticii altor medicamente

In vitro, temsavirul a inhibat OATP1B1 și OATP1B3 ($CI_{50} = 32$ și, respectiv, $16 \mu\text{m}$). În plus, temsavirul și cei doi metaboliți ai acestuia (BMS-646915 și BMS-930644) au inhibat activitatea BCRP ($CI_{50} = 12, 35$ și, respectiv $3,5$ până la $6,3 \mu\text{m}$). Pe baza acestor date, se anticipează o posibilă influență a temsavirului asupra substanțelor active care constituie substraturi pentru OATP1B1/3 sau BCRP (de exemplu, rosuvastatina, atorvastatina, simvastatina, pitavastatina și fluvastatina). Din acest motiv, se recomandă modificarea și/sau stabilirea treptată atentă a dozei pentru anumite statine.

Tabelul interacțiunilor

Interacțiunile medicamentoase selectate sunt prezentate în Tabelul 1. Recomandările sunt bazate fie pe studiile privind interacțiunile medicamentoase, fie pe interacțiunile preconizate pe baza magnitudinii anticipate a interacțiunii și riscului de evenimente adverse grave sau pierdere a eficacității. (Abrevieri: \uparrow = creștere; \downarrow = scădere; \leftrightarrow = nicio modificare semnificativă; ASC=aria de sub curba concentrației în funcție de timp; C_{max} =concentrația plasmatică maximă observată, C_{τ} =concentrația plasmatică la sfârșitul intervalului dintre administrările dozelor; * = utilizând comparații încrucișate între datele din studii și datele farmacocinetice anterioare).

Tabelul 1: Interacțiuni

Medicamente administrate concomitent, prezentate pe arii terapeutice	Efectul asupra concentrației plasmatice de temsavir sau asupra concentrației plasmatice a medicamentului administrat concomitent	Recomandări privind administrarea concomitentă
Medicamente antivirale împotriva HIV-1		
<i>Inhibitori non-nucleozidici ai reverstranscriptazei</i>		
Efavirenz (EFV)	Temsavir \downarrow (inducere a enzimelor CYP3A) ¹	Această interacțiune nu a fost studiată. Este de așteptat ca efavirenz să scadă concentrațiile plasmatice de temsavir. Nu este necesară ajustarea dozei.
Etravirină (ETR) fără inhibitori de protează potențați	Temsavir \downarrow ASC \downarrow 50% C_{max} \downarrow 48% C_{τ} \downarrow 52% (inducere a enzimelor CYP3A) ¹ ETR	Etravirina a scăzut concentrațiile plasmatice ale temsavirului. Nu este necesară ajustarea dozelor pentru niciunul dintre medicamente.
Nevirapină (NVP)	Temsavir \downarrow (inducere a enzimelor CYP3A) ¹	Această interacțiune nu a fost studiată. Este de așteptat ca nevirapina să

		scadă concentrațiile plasmatice de temsavir. Nu este necesară ajustarea dozei.
<i>Inhibitori nucleozidici ai reverstranscriptazei</i>		
Tenofovir disoproxil (TDF)	<p>Temsavir ↔ ASC ↔ C_{max} ↓ 1% C_τ ↑ 13%</p> <p>Tenofovir ↑ ASC ↑ 19% C_{max} ↑ 18% C_τ ↑ 28%</p>	Nu este necesară ajustarea dozelor pentru niciunul dintre medicamente.
Tenofovir alafenamidă (TAF)	TAF ↑ (inhibare a OATP1B1/3 și/sau BCRP)	Această interacțiune nu a fost studiată. Este de așteptat ca temsavir să crească concentrațiile plasmatice ale tenofovir alafenamidă. Doza recomandată de TAF este de 10 mg, atunci când este administrat concomitent cu fostemsavir.
<i>Inhibitori de protează</i>		
Atazanavir (ATV)/ritonavir (RTV)	<p>Temsavir ↑ ASC ↑ 54% C_{max} ↑ 68% C_τ ↑ 57% (inhibare a enzimelor CYP3A și a P-gp)¹</p> <p>ATV ↔ RTV ↔</p>	Atazanavir/ritonavir a crescut concentrațiile plasmatice de temsavir. Nu este necesară ajustarea dozelor pentru niciunul dintre medicamente.
Darunavir (DRV)/cobicistat	<p>Temsavir ↑ ASC ↑ 97% C_{max} ↑ 79% C_τ ↑ 124% (inhibare a enzimelor CYP3A, a P-gp și/sau BCRP)¹</p>	Darunavir/cobicistat a crescut concentrațiile plasmatice de temsavir. Nu este necesară ajustarea dozei.
Darunavir (DRV)/ritonavir	<p>Temsavir ↑ ASC ↑ 63% C_{max} ↑ 52% C_τ ↑ 88% (inhibare a enzimelor CYP3A și a P-gp)¹</p> <p>DRV ↔ ASC ↓ 6% C_{max} ↓ 2% C_τ ↓ 5%</p> <p>RTV ↔ ASC ↑ 15% C_{max} ↔ C_τ ↑ 19%</p>	Darunavir/ritonavir a crescut concentrațiile plasmatice de temsavir. Nu este necesară ajustarea dozei pentru niciunul dintre medicamente, în cazul administrării concomitente.
Darunavir (DRV)/ritonavir + Etravirină	Temsavir ↑ ASC ↑ 34%	Darunavir/ritonavir administrat în asociere cu etravirină a crescut

	<p>C_{max} ↑ 53%</p> <p>$C\tau$ ↑ 33%</p> <p>Darunavir ↓</p> <p>ASC ↓ 6%</p> <p>C_{max} ↓ 5%</p> <p>$C\tau$ ↓ 12%</p> <p>Ritonavir ↑</p> <p>ASC ↑ 9%</p> <p>C_{max} ↑ 14%</p> <p>$C\tau$ ↑ 7%</p> <p>Etravirină ↔</p> <p>ASC ↑ 28%</p> <p>C_{max} ↑ 18%</p> <p>$C\tau$ ↑ 28%</p>	concentrațiile plasmatice de temsavir. Nu este necesară ajustarea dozei pentru niciunul dintre medicamente, în cazul administrării concomitente.
<i>Potențatori farmacocinetici</i>		
Cobicistat (COBI)	<p>Temsavir ↑</p> <p>ASC ↑ 93%</p> <p>C_{max} ↑ 71%</p> <p>$C\tau$ ↑ 136%</p> <p>(inhibare a enzimelor CYP3A, a P-gp și/sau BCRP)¹</p>	Cobicistatul a crescut concentrațiile plasmatice de temsavir. Nu este necesară ajustarea dozei.
Ritonavir	<p>Temsavir ↑</p> <p>ASC ↑ 45%</p> <p>C_{max} ↑ 53%</p> <p>$C\tau$ ↑ 44%</p> <p>(inhibare a enzimelor CYP3A și a P-gp)¹</p> <p>RTV ↔</p>	Ritonavirul a crescut concentrațiile plasmatice de temsavir. Nu este necesară ajustarea dozelor pentru niciunul dintre medicamente.
<i>Altele</i>		
Maraviroc (MVC)	<p>Temsavir ↔</p> <p>C_{max} ↑ 13%</p> <p>ASC ↑ 10%</p> <p>$C\tau$ ↓ 10%</p> <p>MVC ↔</p> <p>ASC ↑ 25%</p> <p>C_{max} ↑ 1%</p> <p>$C\tau$ ↑ 37%</p>	Nu este necesară ajustarea dozelor pentru niciunul dintre medicamente.
Raltegravir (RAL)	<p>Temsavir ↔*</p> <p>RAL ↔*</p>	Nu este necesară ajustarea dozelor pentru niciunul dintre medicamente.
Alte medicamente		
Buprenorfină/naloxonă	<p>Buprenorfină ↔</p> <p>ASC ↑ 30%</p> <p>C_{max} ↑ 24%</p> <p>Norbuprenorfină ↔</p> <p>ASC ↑ 39%</p> <p>C_{max} ↑ 24%</p>	Nu este necesară ajustarea dozei.
Metadonă	Metadonă ↔	Nu este necesară ajustarea dozei.

	<p>R-Metadonă ASC ↑ 13% C_{max} ↑ 15%</p> <p>S-Metadonă ASC ↑ 15% C_{max} ↑ 15%</p>	
Antagoniști ai receptorilor H ₂ : Famotidină	Temsavir ↔ ASC ↑ 4% C _{max} ↑ 1% C _τ ↓ 10%	Nu este necesară ajustarea dozei în cazul administrării concomitente cu medicamente care cresc pH-ul gastric.
Contraceptive orale: Etinilestradiol (EE)	EE ↑ ASC ↑ 39% C _{max} ↑ 40% (inhibare a enzimelor CYP3A și/sau BCRP) ¹	Doza de EE nu trebuie să depășească 30 μg pe zi. Se recomandă prudență, mai ales în cazul utilizării la pacienți cu factori de risc suplimentari pentru apariția evenimentelor tromboembolice (vezi pct. 4.4).
Noretindronă acetat (NE)	NE ↔ ASC ↑ 8% C _{max} ↑ 8%	Nu este necesară ajustarea dozei.
Rifabutină	Temsavir ↓ ASC ↓ 30% C _{max} ↓ 27% C _τ ↓ 41% (inducere a enzimelor CYP3A) ¹	Rifabutina a scăzut concentrațiile plasmatice de temsavir. Nu este necesară ajustarea dozei.
Rifabutină + Ritonavir	Temsavir ↑ ASC ↑ 66% C _{max} ↑ 50% C _τ ↑ 158%	Rifabutina utilizată în asociere cu ritonavir a crescut concentrațiile plasmatice de temsavir. Nu este necesară ajustarea dozei.
Rifampicină	Temsavir ↓ ASC ↓ 82% C _{max} ↓ 76% (inducere a activității enzimelor CYP3A)	<p>Administrarea concomitentă cu rifampicină poate conduce la pierderea răspunsului virusologic la fostemsavir, din cauza scăderilor semnificative ale concentrației plasmatice, determinate de inducerea puternică a activității CYP3A4. Din acest motiv, utilizarea concomitentă a fostemsavirului și rifampicinei este contraindicată.</p> <p>Deși nu a fost studiată, utilizarea fostemsavirului concomitent cu alți inductori puternici ai CYP3A4 este contraindicată (vezi pct. 4.3).</p>
Inhibitori ai HMG CO-A reductazei: Rosuvastatină Atorvastatină Pitavastatină Fluvastatină Simvastatină	Rosuvastatină ↑ ASC ↑ 69% C _{max} ↑ 78% (inhibare a OATP1B1/3 și/sau BCRP)	Administrarea concomitentă cu fostemsavir crește concentrațiile plasmatice ale rosuvastatinei, din cauza inhibării OATP1B1/3 și/sau BCRP de către temsavir. Din acest motiv trebuie utilizată cea mai mică doză inițială posibilă de rosuvastatină, cu monitorizarea atentă a pacientului.

Pravastatină	Pravastatină ↑	Deși aceste administrări concomitente nu au fost studiate, se va utiliza cea mai mică doză inițială posibilă și în cazul altor statine care sunt substraturi ale OATP1B1/3 și/sau BCRP, cu monitorizarea atentă a pacientului pentru apariția reacțiilor adverse asociate cu inhibitorii de HMG-CoA reductază. Deși acest aspect nu a fost studiat, nu se anticipează creșteri relevante clinic ale concentrațiilor plasmatice de pravastatină, deoarece aceasta nu este un substrat pentru BCRP. Nu este necesară ajustarea dozelor.
Antivirale cu acțiune directă împotriva virusului hepatitic C (AAD-VHC): Elbasvir/Grazoprevir Sofosbuvir Ledipasvir Velpatasvir Voxilaprevir Ombitasvir Paritaprevir Dasabuvir Glecaprevir Pibrentasvir Daclatasvir	Grazoprevir ↑ (inhibare a OATP1B1/3) AAD-VHC ↑	Această interacțiune nu a fost studiată. Temsavir poate crește concentrațiile plasmatice ale grazoprevirului, până la valori relevante clinic, din cauza inhibării OATP1B1/3 de către temsavir. Administrarea fostemsavirului concomitent cu elbasvir/grazoprevir nu este recomandată, deoarece concentrațiile plasmatice mari de grazoprevir pot accentua riscul de creștere a valorilor serice ale ALT. Deși aspectul nu a fost studiat, temsavir poate crește concentrațiile plasmatice ale altor AAD-VHC. Nu este necesară ajustarea dozei.

¹Mecanismul (mecanismele) potențial(e) al(e) interacțiunilor medicamentoase

Medicamente care prelungesc intervalul QT

Nu sunt disponibile informații cu privire la potențialul unei interacțiuni farmacodinamice între fostemsavir și medicamente care prelungesc intervalul QTc pe ECG. Cu toate acestea, pe baza unui studiu derulat la subiecți sănătoși, în care administrarea unei doze supraterapeutice a determinat prelungirea intervalului QTc, fostemsavir trebuie utilizat cu prudență în cazul administrării concomitente cu un medicament cu risc cunoscut de torsadă a vârfurilor (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea fostemsavir la femeile gravide sunt inexistente sau limitate (mai puțin de 300 de rezultate obținute din sarcini).

Studiile la animale nu evidențiază efecte dăunătoare directe sau indirecte din punct de vedere al toxicității asupra funcției de reproducere la valori de expunere situate în intervalul dozelor recomandate la om (DRO) (vezi pct. 5.3). La femelele de șobolan gestante, fostemsavir și/sau metabolizii acestuia traversează bariera placentară și sunt distribuiți la nivelul tuturor țesuturilor fetale.

Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea Rukobia în timpul sarcinii.

Alăptarea

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

Nu se cunoaște dacă fostemsavir/temsavir se excretă în laptele uman. Datele toxico-cinetice disponibile din studiile la șobolani indică faptul că fostemsavir/temsavir se excretă în lapte (vezi pct. 5.3).

Fertilitatea

Nu există date privind efectele fostemsavirului asupra fertilității la bărbați sau femei. Studiile la animale nu au evidențiat efecte ale fostemsavirului asupra fertilității la masculi sau femele, la administrarea în doze relevante clinic (vezi pct. 5.3).

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

Fostemsavir are o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pacienții trebuie informați că s-au raportat cazuri de cefalee, amețeli și somnolență în timpul tratamentului cu fostemsavir (vezi pct. 4.8). Atunci când se evaluează capacitatea pacientului de a conduce vehicule sau folosi utilaje, trebuie avută în vedere starea clinică a acestuia și profilul reacțiilor adverse asociate cu fostemsavir.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cea mai gravă reacție adversă a fost sindromul inflamator de reconstituire imună (vezi pct. 4.4). Reacțiile adverse observate cel mai frecvent pe durata tratamentului au fost diareea (24%), cefaleea (17%), greața (15%), erupția cutanată tranzitorie (12%), durerea abdominală (12%) și vărsăturile (11%).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse identificate în studiile clinice sunt enumerate în Tabelul 2 clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ până la $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ până la $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$).

Tabelul 2: Lista tabelară a reacțiilor adverse

Aparate, sisteme și organe	Frecvența ¹	Reacții adverse
Tulburări ale sistemului imunitar	Frecvente	Sindromul inflamator de reconstituire imună ² (vezi pct. 4.4)
Tulburări psihice	Frecvente	Insomnie
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Cefalee
	Frecvente	Amețeală, somnolență, disgeuzie
Tulburări cardiace	Frecvente	Prelungire a intervalului QT pe electrocardiogramă (vezi pct. 4.4)
Afecțiuni gastro-intestinale	Foarte frecvente	Diaree, greață, durere abdominală ³ , vărsături
	Frecvente	Dispepsie, flatulență
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	Valori serice crescute ale transaminazelor ⁴
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente	Erupție cutanată tranzitorie ⁵
	Frecvente	Prurit ⁶
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Frecvente	Mialgie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Fatigabilitate
Investigații diagnostice	Frecvente	Valori crescute ale creatininei serice, valori crescute ale creatinfosfokinazei serice

¹ Calculată pe baza datelor referitoare la siguranță provenite de la 570 de subiecți (n=370 din studiul [BRIGHTE] de fază III după 144 săptămâni de tratament și n=200 dintr-un studiu de fază IIB cu durata medie de 174 săptămâni).

² Include răspunsul inflamator de reconstituire imună la nivelul sistemului nervos central și sindromul inflamator de reconstituire imună.

³ Include disconfort abdominal, durere abdominală și durere la nivelul abdomenului superior.

⁴ Include creșteri ale valorilor serice ale ALT, AST, enzimelor hepatice și transaminazelor.

⁵ Include erupție cutanată tranzitorie, erupție cutanată eritematoasă, erupție cutanată generalizată, erupție cutanată maculară, erupție cutanată maculo-papulară, erupție cutanată papulară, erupție cutanată pruriginoasă și erupție cutanată veziculară.

⁶ Include prurit și prurit generalizat.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Modificări ale valorilor parametrilor biochimici

După tratamentul cu fostemsavir au fost observate creșteri ale valorilor creatinfosfokinazei (CPK), preponderent ușoare sau moderate. Aceste creșteri au fost rar corelate cu simptome musculo-scheletice și nu sunt considerate relevante din punct de vedere clinic.

Creșteri relevante clinic ale creatininei serice au fost raportate în special la pacienți cu factori de risc identificabili pentru deprecierea funcției renale, inclusiv nefropatie în antecedente și/sau tratament concomitent cu medicamente al căror efect de creștere a creatininei este cunoscut. Nu a fost stabilită o relație cauzală între administrarea fostemsavir și creșterea creatininei serice.

Creșterile asimptomatice ale valorilor creatininei, creatinfosfokinazei și enzimelor hepatice au fost preponderent de gradul 1 sau 2 și nu au necesitat întreruperea tratamentului.

După tratamentul cu fostemsavir au fost observate creșteri ale valorilor bilirubinei directe (conjugate). Cazurile de creșteri semnificative clinic au fost mai puțin frecvente și de etiologie echivocă, din cauza prezenței unor evenimente comorbide intercurrente grave, neasociate cu administrarea medicației din studiu (de exemplu, sepsis, colangiocarcinom sau alte complicații ale infecției concomitente cu virus hepatitic). În celelalte cazuri raportate, creșterile valorilor bilirubinei directe (fără icter clinic) au fost în general temporare, nu au fost însoțite de creșterea valorilor serice ale transaminazelor hepatice și s-au remis în contextul continuării tratamentului cu fostemsavir.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

4.9 Supradozaj

Nu există un tratament specific pentru supradozajul cu fostemsavir. În caz de supradozaj, se recomandă monitorizarea pacientului pentru apariția semnelor și simptomelor de reacții adverse și administrarea tratamentului simptomatic corespunzător. Măsurile standard de susținere, inclusiv monitorizarea semnelor vitale și a stării clinice a pacientului, se vor implementa după cum este necesar. Întrucât temsavir se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică, este improbabil să fie eliminat într-o măsură semnificativă prin dializă.

Abordarea terapeutică ulterioară se va stabili pe baza indicațiilor clinice sau conform recomandărilor Agenției Naționale pentru Substanțe și Preparate Chimice Periculoase, dacă sunt disponibile.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antivirale pentru uz sistemic, alte antivirale, codul ATC: J05AX29.

Mecanism de acțiune

Fostemsavir este un promedicament fără activitate antivirală semnificativă care este hidrolizat la fracțiunea activă temsavir, prin desprinderea unui grup de fosfono-oximetil *in vivo* (vezi pct. 5.2). Temsavir se leagă direct de subunitatea gp120 de la nivelul glicoproteinei de anvelopă gp160 a HIV-1 și inhibă în mod selectiv interacțiunea virusului cu receptorul celular CD4, împiedicând astfel pătrunderea virusului în celulele gazdă și infectarea acestora.

Efecte farmacodinamice

Activitatea antivirală în culturi celulare

Temsavir a manifestat activitate antivirală variabilă pentru subtipuri HIV-1. Valorile CI_{50} de temsavir au fost de 0,01 până la >2000 nm împotriva izolatelor clinice ale subtipurilor A, B, B', C, D, F, G și CRF01_AE în celulele mononucleare din sângele periferic (PBMC). Temsavir nu a prezentat activitate împotriva HIV-2. Din cauza frecvențelor ridicate ale polimorfismului S375H (98%) și S375M/M426L/M434I (100%) temsavirul nu este activ împotriva grupului O și împotriva grupului N (vezi pct. 4.4).

Împotriva unei serii de 1337 de izolate clinice testate cu PhenoSense Entry, valoarea medie a CI_{50} a fost de 1,73 nm (interval de la 0,018 la >5000 nm). Tulpinile izolate testate au inclus subtipurile B (n=881), C (n=156), F1 (n=48), A (n=43), BF1 (n=29), BF (n=19), A1 (n=17) și CRF01_AE (n=5). Subtipul CRF01_AE a fost asociat cu valori mai mari ale CI_{50} (5/5 izolate cu valori ale CI_{50} >100 nm). Subtipul CRF01_AE este considerat rezistent în mod natural la temsavir pe baza datelor disponibile, din cauza prezenței polimorfismelor în pozițiile S375H și M475I (a se vedea mai jos).

Activitatea antivirală în asociere cu alți agenți antivirali

Atunci când au fost efectuate teste cu temsavir *in vitro* nu au fost observate efecte antagoniste față de abacavir, didanozină, emtricitabină, lamivudină, stavudină, tenofovir disoproxil, zidovudină, efavirenz, nevirapină, atazanavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, enfuvirtidă, maraviroc, ibalizumab, delavirdină, rilpivirină, darunavir, dolutegravir sau raltegravir. În plus, antiviralele fără activitate anti-HIV inerentă (entecavir, ribavirină) nu au avut niciun efect evident asupra activității temsavirului.

Rezistența in vitro

Pasajele succesive ale tulpinilor de laborator LAI, NL₄₋₃ sau Bal, la concentrații crescute de temsavir (TMR) pe parcursul a 14 până la 49 zile au determinat apariția substituțiilor gp120 în pozițiile L116, A204, M426, M434 și M475. Au fost investigate fenotipurile virusurilor LAI recombinante conținând substituțiile selectate de TMR. De asemenea, au fost evaluate fenotipurile virale cu substituții în poziția S375, identificate în probele izolate anterior tratamentului în studiile clinice cu fostemsavir. Fenotipurile virale considerate relevante din punct de vedere clinic sunt prezentate în tabelul de mai jos (Tabelul 3).

Tabelul 3: Fenotipurile virusurilor LAI recombinante care conțin substituții gp120 relevante din punct de vedere clinic

Substituții	Coefficient de modificare comparativ cu CE50 din izolate de tip sălbatic	Frecvența apariției în baza de date LANL 2018 %
Tip sălbatic	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

Notă: Fenotipurile cu substituții în pozițiile L116 și A204 au fost excluse din tabel, deoarece nu sunt considerate relevante clinic.

Temsavir a rămas activ împotriva virusurilor independente de CD4 derivate în laborator.

Rezistență încrucișată

Nu există dovezi care să ateste rezistența încrucișată cu agenți reprezentativi din alte clase de antiretrovirale (ARV). Temsavir a păstrat activitatea de tip sălbatic împotriva virusurilor rezistente la INSTI raltegravir; INNRT rilpivirină și efavirenz; INRT abacavir, lamivudină, tenofovir, zidovudină și IP atazanavir și darunavir

În plus, abacavir, tenofovir, efavirenz, rilpivirină, atazanavir, darunavir și raltegravir au continuat să fie active împotriva tulpinilor mutante ale virusurilor direcționate pe situs care prezentau sensibilitate redusă la temsavir (S375M, M426L sau M426L și M475I).

Nu a fost observată rezistență încrucișată între temsavir și maraviroc sau enfuvirtidă. Temsavir a fost activ împotriva virusurilor cu rezistență la enfuvirtidă. Unele virusuri CCR5-tropice, rezistente la maraviroc, au prezentat o susceptibilitate redusă la temsavir, cu toate acestea, nu a existat o corelație absolută între rezistența la maraviroc și sensibilitatea redusă la temsavir. Maraviroc și enfuvirtida și-au păstrat activitatea împotriva izolatelor clinice din studiul de fază IIa (206267) care au avut sensibilitate redusă la temsavir și au conținut substituții S375H, M426L sau M426L și M475I.

Temsavir a fost activ împotriva mai multor virusuri rezistente la ibalizumab. Ibalizumab a păstrat activitatea împotriva virusurilor mutante direcționate la situs care au avut susceptibilitate redusă la temsavir (S375M, M426L sau M426L și M475I). HIV-1 gp120 E202 a fost identificat ca o substituție rar întâlnită la tratament în BRIGHTE, care poate reduce susceptibilitatea la temsavir și, în funcție de contextul secvenței din anvelopă, poate duce, de asemenea, la o susceptibilitate redusă la ibalizumab.

Răspunsul virusologic la ziua 8 în funcție de genotip și fenotip în studiul BRIGHTE

Efectul polimorfismului asociat rezistenței (RAP) gp120 asupra răspunsului la monoterapia funcțională cu fostemsavir în ziua 8 a fost evaluat în cadrul studiului de fază III (BRIGHTE [205888]) derulat la subiecți adulți cu expunere anterioară intensă la antivirale. Prezența RAP gp120 în situsurile cheie S375, M426, M434 sau M475 a fost asociată cu o scădere globală mai mică a ARN HIV-1 și cu faptul că mai puțini subiecți au realizat o scădere $>0,5 \log_{10}$ a ARN HIV-1 în comparație cu subiecții fără modificări în aceste situsuri (Tabelul 4).

Modificarea procentuală a sensibilității la temsavir pentru izolatele subiecților la selecție a fost înalt variabilă, variind de la 0,06 la 6651. Efectul selecției fenotipului fostemsavirului asupra răspunsului scăderii $>0,5 \log_{10}$ în ziua 8 a fost evaluat la populația ITT-E (Tabelul 5). Prin urmare, deși pare să existe o tendință de scădere a răspunsului clinic la valori CI_{50} TMR mai mari, această variabilă inițială nu este un parametru fiabil de predicție a rezultatelor privind eficacitatea la nivelul populației țintă.

Tabelul 4: Categoria de răspuns virusologic în ziua 8 (Cohorta Randomizată) în funcție de prezența polimorfismului asociat cu rezistența gp 120 (RAP) - populația ITT-E

	n	Cohorta Randomizată la FTR 600 mg BID (N=203) n (%)			
		Categoria de răspuns ^a			Valori lipsă ^b
		>1,0 log ₁₀	>0,5 până la ≤1,0 log ₁₀	≤0,5 log ₁₀	
n	203	93	38	64	8
Secvențiate	194				
Fără RAP gp120 (în situsurile predefinite)	106	54 (51)	25 (24)	24 (23)	3 (3)
RAP gp120 predefinite (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 gp120 1	80	31 (39)	12 (15)	34 (43)	3 (4)
RAP gp120 2	8	5 (63)	0	3 (38)	0

a. Modificare a valorilor ARN HIV-1 (log₁₀ c/ml) din ziua 1 până în ziua 8, n (%)

b. Subiecți la care nu s-a putut evalua categoria răspunsului virusologic în ziua 8 din cauza lipsei valorilor ARN-HIV-1 în ziua 1 sau în ziua 8, n (%)

Notă: S375Y nu a fost inclusă în lista substituțiilor predefinite pentru analiză în cadrul studiului de fază III, deși ulterior a fost identificată drept polimorfism nou și s-a demonstrat că acesta scade substanțial sensibilitatea la TMR într-o anvelopă a tulpinii virale LAI *in vitro*.

RAP=polimorfism asociat cu rezistența

Tabelul 5: Categoria de răspuns virusologic în ziua 8 (Cohorta Randomizată) în funcție de fenotip la momentul inițial - populația ITT-E

Categoria în funcție de modificarea procentuală CI₅₀ a temsavir față de momentul inițial	Răspuns virusologic în ziua 8 (scădere a ARN HIV-1 >0,5 log₁₀ din ziua 1 până în ziua 8) n=203
Valoarea creșterii procentuale CI ₅₀ nu a fost raportată	5/9 (56%)
0-3	96/138 (70%)
>3-10	11/13 (85%)
>10-200	12/23 (52%)
>200	7/20 (35%)

Activitatea antivirală împotriva subtipurii AE

În cadrul grupului M al HIV-1, temsavirul a arătat o activitate antivirală considerabil redusă împotriva izolatelor de subtip AE. Se recomandă ca Rukobia să nu fie utilizat pentru tratamentul infecțiilor cauzate de tulpinile virale de HIV-1 subtip CRF01_AE din grupul M. Genotiparea virusurilor subtipurii AE a identificat polimorfisme în pozițiile aminoacizilor S375H și M475I în gp120, care au fost asociate cu o sensibilitate redusă la fostemsavir. Subtipul AE este un subtip predominant în Asia de Sud-Est, dar nu se găsește frecvent în alte zone.

Doi subiecți din Cohorta Randomizată au avut infecție cu virus din subtipul AE la selecție. Un subiect (creștere procentuală a CI₅₀ > de 4747 de ori și substituțiile gp120 la S375H și M475I la momentul inițial) nu a răspuns la fostemsavir în ziua 8. Celui de al doilea subiect (creștere procentuală a CI₅₀ de 298 de ori și substituțiile gp120 la S375N la momentul inițial) i s-a administrat placebo în timpul monoterapiei funcționale. Ambii subiecți au avut ARN HIV <40 copii/ml în săptămâna 96 în timpul tratamentului cu fostemsavir plus OBT care au inclus dolutegravir.

Apariția rezistenței in vivo

Procentul subiecților care au prezentat eșec virusologic în cadrul analizei din săptămâna 96, a fost de 25% (69/272) în Cohorta Randomizată (Tabelul 6). În general, 50% (26/52) dintre virusurile subiecților evaluabili cu eșec virusologic din Cohorta Randomizată au avut substituții genotipice ale gp120 apărute pe durata tratamentului, în patru puncte cheie de interes (S375, M426, M434 și M475).

Rata mediană a modificării EC₅₀ pentru temsavir în cazul eșecului la izolatele cu substituții gp120 de interes la pozițiile 375, 426, 434 sau 475 apărute pe durata tratamentului de la subiecții evaluabili randomizați (n = 26) a fost de 1775 de ori, comparativ cu de 3 ori pentru izolatele fără substituții gp120 apărute pe durata tratamentului în aceste poziții (n = 26).

Din cei 25 de subiecți evaluabili din Cohorta Randomizată cu eșec virusologic și substituții apărute în timpul tratamentului S375N și M426L și (mai rar) S375H/M, M434I și M475I, 88% (22/25) au avut un raport al ratei mediane a modificării (FCR) a CI₅₀ pentru temsavir >3 ori (FCR este FC a CI₅₀ pentru temsavir în timpul tratamentului comparativ cu momentul inițial).

În total, 21/69 (30%) dintre izolatele virale ale pacienților cu eșec virusologic în Cohorta Randomizată au avut rezistență genotipică sau fenotipică la cel puțin un medicament din TFO la selecție și la 48% (31/64) din eșecurile virusologice cu date post-inițiale, izolatele virale au avut rezistență apărută în timpul tratamentului la cel puțin un medicament din TFO.

În Cohorta Nerandomizată, eșecurile virusologice au fost observate la 51% (50/99) până în Săptămâna 96 (Tabelul 6). În timp ce proporția de virusuri cu substituții asociate rezistenței gp120 la selecție a fost similară între pacienții din Cohortele Randomizate și Nerandomizate, proporția izolatelor virale cu substituții apărute în timpul tratamentului asociate rezistenței gp120, la momentul eșecului a fost mai mare în rândul pacienților nerandomizați (75% față de 50%). Modificarea mediană a CE₅₀ pentru temsavir la momentul eșecului pentru izolatele subiecților evaluabili nerandomizați cu substituții

apărute în timpul tratamentului la pozițiile 375, 426, 434 sau 475 (n = 33) a fost de 4216 ori și comparată cu de 402 ori pentru izolatele fără substituții în aceste poziții (n = 11).

Din cele 32 de eșecuri virusologice evaluabile din Cohorta Nerandomizată cu substituții apărute în timpul tratamentului în pozițiile S375N și M426L și (mai rar) S375H/M, M434I și M475I, 91% (29/32) au avut FCR CI₅₀ pentru temsavir > de 3 ori.

În total, 45/50 (90%) dintre virusurile pacienților cu eșec virusologic în Cohorta Nerandomizată au avut rezistență genotipică sau fenotipică la cel puțin un medicament din TFO la selecție și la 55% (27/49) din eșecurile virusologice cu date post-inițiale izolatele virale au avut rezistență apărută în timpul tratamentului la cel puțin un medicament din TFO.

Tabelul 6: Eșecurile virusologice în studiul BRIGHTE

	Total Cohortă Randomizată	Total Cohortă Nerandomizată
Numărul de eșecuri virusologice	69/272 (25%)	50/99 (51%)
Eșecuri virusologice cu date privind gp120 disponibile la momentul inițial	68/272 (25%)	48/99 (48%)
Cu RAP AN la momentul inițial	42/68 (62%)	26/48 (54%)
Eșecuri virusologice cu date privind gp120 după momentul inițial	52	44
Cu orice RAS AN apărute în timpul tratamentului ^a	26/52 (50%)	33/44 (75%)
Cu RAS AN apărute în timpul tratamentului ^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%)
Cu RAS AN și cu FCR CI ₅₀ pentru temsavir > de 3 ori ^{b,c}	22/52 (42%)	29/44 (66%)
Fără RAS AN și cu FCR CI ₅₀ pentru temsavir > de 3 ori ^c	3/52 (6%)	2/44 (5%)

RAP AN = polimorfism asociat cu rezistența la nivelul anvelopei; RAS AN = substituții asociate cu rezistența la nivelul anvelopei.

c. Substituții la pozițiile: S375, M426, M434, M475.

d. Substituții S375H, S375M, S375N, M426L, M434I, M475I.

e. O FCR a CI₅₀ pentru temsavir > de 3 ori este în afara variabilității obișnuite observate în testul PhenoSense Entry.

Efectele asupra electrocardiografei

În cadrul unui studiu clinic aprofundat asupra intervalului QT, randomizat, controlat cu placebo și comparator activ, dublu-orb, încrucișat, la 60 de subiecți sănătoși s-au administrat oral placebo, fostemsavir 1 în doză de 200 mg o dată pe zi, fostemsavir 2 în doză de 400 mg de două ori pe zi și moxifloxacină 400 mg (control activ), în ordine aleatorie. Fostemsavir administrat în doza 1, de 200 mg o dată pe zi, nu a avut efecte relevante clinic asupra intervalului QTc, întrucât valoarea medie maximă a modificării corespunzătoare în timp a intervalului QTc (limita superioară a intervalului de încredere 90% bidirecțional), ajustate în funcție de placebo, comparativ cu valorile inițiale, pe baza metodei de corecție Fridericia (QTcF) a fost de 4,3 (6,3) milisekunde (sub limita de 10 milisekunde considerată importantă clinic). Cu toate acestea, administrarea de fostemsavir în doza 2, de 400 mg de două ori pe zi, timp de 7 zile s-a corelat cu o prelungire semnificativă clinic a intervalului QTc, întrucât valoarea medie maximă corespunzătoare în timp a intervalului QTcF (limita superioară a intervalului de încredere 90% bidirecțional), pentru modificarea ajustată în funcție de placebo, a fost

de 11,2 (13,3) milisecunde. Administrarea fostemsavirului în doză de 600 mg de două ori pe zi, la starea de echilibru farmacocinetic, a generat valori medii ale C_{max} de aproximativ 4,2 ori mai scăzute, comparativ cu concentrația plasmatică de temsavir estimată să inducă creșterea a intervalului QTcF la 10 milisecunde (vezi pct. 4.4).

Eficacitate clinică

Profilul de eficacitate al fostemsavirului la subiecți adulți infectați cu HIV, cu expunere anterioară intensă la antivirale, se bazează pe datele dintr-un studiu de fază III, parțial randomizat, internațional, dublu-orb, controlat cu placebo – studiul BRIGHTE (205888), efectuat la 371 de subiecți cu HIV-1 cu expunere anterioară intensă la tratamente antivirale și rezistență la mai multe clase de medicamente. O condiție preliminară a fost ca toți subiecții să aibă încărcătură virală mai mare sau egală cu 400 copii/ml și ≤ 2 clase de antiretrovirale (ARV) rămase ca opțiuni de tratament la înrolare, din cauza rezistenței, intoleranței, contraindicațiilor sau altor aspecte legate de siguranță.

La selecție, subiecții din Cohorta Randomizată mai aveau ca opțiuni disponibile unul, dar nu mai mult de două ARV complet active, care ar putea fi administrate combinat în cadrul unui regim terapeutic de fond eficace. La un număr de 272 de subiecți s-a administrat, în regim orb, fie fostemsavir în doză de 600 mg de două ori pe zi (n=203), fie placebo (n=69), în asociere cu regimul terapeutic curent eșuat, timp de 8 zile, ca monoterapie funcțională. După a 8-a zi, subiecților randomizați li s-a administrat fostemsavir 600 mg de două ori pe zi, în regim deschis, în asociere cu un tratament de fond optimizat (TFO). Cohorta Randomizată furnizează dovezile principale ale eficacității fostemsavirului.

În cadrul Cohortei Nerandomizate, 99 de subiecți care nu mai dispuneau la selecție de niciun ARV aprobat, complet activ, au fost tratați în regim deschis cu fostemsavir 600 mg de două ori pe zi în asociere cu TFO, începând din ziua 1. Utilizarea unui/unor medicament(e) experimental(e) în cadrul TFO a fost permisă.

Tabelul 7: Rezumatul caracteristicilor demografice și inițiale ale populației ITT-E din studiul BRIGHTE

Populație de pacienți

	Cohorta Randomizată			Cohorta Nerandomizată FTR 600 mg BID (N=99)	TOTAL (N=371)
	Placebo ^a (N=69)	FTR 600 mg BID (N=203)	Total (N=272)		
Sex, n (%)					
Masculin	57 (83)	143 (70)	200 (74)	89 (90)	289 (78)
Vârsta (ani)^b					
Mediană:	45,0	48,0	48,0	50,0	49,0
≥ 65, n (%)	1 (1)	9 (4)	10 (4)	2 (2)	12 (3)
Rasa, n (%)					
Caucasiană	48 (70)	137 (67)	185 (68)	74 (75)	259 (70)
Valoare ARN HIV-1 inițială (log₁₀ c/ml)					
Mediana:	4,6	4,7	4,7	4,3	4,6
Nivel CD4+ inițial (celule/mm³)					
Mediana:	100,0	99,0	99,5	41,0	80,0
Nivel CD4+ inițial (celule/mm³), n (%)					
<20	17 (25)	55 (27)	72 (26)	40 (40)	112 (30)
<200	49 (71)	150 (73)	199 (72)	79 (79)	278 (75)
Istoric de SIDA, n (%)^c					
Da	61 (88)	170 (84)	231 (85)	89 (90)	320 (86)
Număr de ani de tratament pentru infecția cu HIV, n (%)					
>15	40 (58)	142 (69)	182 (67)	80 (81)	262 (70)
Numărul schemelor ART anterioare (inclusiv tratamentul curent eşuat) n (%)					
5 sau mai multe	57 (83)	169 (83)	226 (83)	90 (91)	316 (85)
Numărul agenților complet activi din TFO inițial, 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)
Numărul pacienților cu istoric de co-infecție cu virus hepatitic B și/sau C					
n (%)	6 (9)	15 (7)	21 (8)	8 (9)	29 (8)

- Subiecții randomizați la grupul cu administrare de placebo au fost tratați cu fostemsavir 600 mg BID pe parcursul fazei de tratament deschis.
- Vârsta este atribuită în cazul în care nu este furnizată data completă a nașterii.
- Istoric de SIDA = Da în cazul în care subiectul prezintă un număr de celule CD4+ la nadir <200 celule/mm³, sau dacă răspunsul la întrebarea "Are subiectul SIDA?" pe FRC privind Istoricul Bolilor este Da.
- N=15 (15 %) au primit ibalizumab, care a fost un medicament pentru investigație clinică la începutul studiului BRIGHTE

Analiza rezultatelor conform criteriului principal de evaluare, reprezentat de valoarea medie ajustată a scăderii concentrației de ARN HIV-1 din ziua 1 până în ziua 8 în Cohorta Randomizată, a demonstrat superioritatea fostemsavir față de placebo (scădere de 0,79 comparativ cu scădere respectiv de 0,17 log₁₀; p<0,0001, populația expusă - cu intenție de tratament [ITT-E]) (Tabelul 8).

Tabelul 8: Modificarea în Log₁₀ a concentrațiilor plasmatice de ARN HIV-1 (copii/ml) din ziua 1 până în ziua 8 (Cohorta Randomizată) la nivelul populației ITT-E din studiul BRIGHTE

Tratament randomizat	n	Valoarea medie ajustată ^a (Î 95%)	Diferență ^b (95% CI)	Valoare p ^c
Placebo	69	-0,166 (-0,326, -0,007)	-	-
Fostemsavir 600 mg de 2 ori pe zi	201 ^d	-0,791 (-0,885, -0,698)	-0,625 (-0,810, -0,441)	<0,0001

- a. Valoarea medie ajustată în funcție de valoarea log₁₀ ARN HIV-1 în ziua 1.
b. Diferență: Fostemsavir - Placebo.
c. Valoarea medie a modificării viremiei față de inițial (Fostemsavir = Placebo).
Note: valoare p de 0,2082 din testul Levene de omogenitate a varianței.
d. Doi subiecți (ambii din brațul cu fostemsavir) fără valori ARN HIV-1 disponibile în ziua 1 nu au fost incluși în analiză.

În ziua 8, 65% (131/203) și 46% (93/203) dintre subiecți au prezentat o reducere a încărcăturii virale > 0,5 log₁₀ c/ml și, respectiv, > 1 log₁₀ c/ml, față de valorile inițiale în grupul tratat cu fostemsavir, comparativ cu 19% (13/69) și, respectiv, 10% (7/69) dintre subiecți în grupul la care s-a administrat placebo.

În analiza pe subgrupuri, subiecții randomizați tratați cu fostemsavir care prezentau valori ARN HIV-1 inițiale >1, 000 c/ml au obținut o scădere mediană a încărcăturii virale de 1,02 log₁₀ c/ml în ziua 8, comparativ cu o scădere de 0,00 log₁₀ c/ml în cazul subiecților cărora li s-a administrat placebo.

Modificarea mediană a ARN HIV-1 log₁₀ c/ml din ziua 1 până în ziua 8 a monoterapiei funcționale FTR a fost similară la subiecții cu subtipul B și subtipul non-B (F1, BF1 și C) al virusului. A existat un răspuns median redus în ziua 8 observat la subtipurile A1 (n=2) și AE (n=1), dar dimensiunea eșantionului a fost limitată (Tabelul 9).

Tabelul 9: Modificarea ARN HIV-1 (log₁₀ c/ml) din ziua 1 la ziua 8 în funcție de subtipul HIV la momentul inițial

Cohorta Randomizată FTR 600 mg de două ori pe zile (N=203)								
Modificarea ARN HIV-1 (log ₁₀ c/ml) plasmatic din ziua 1 la ziua 8								
Subtip HIV la momentul inițial	n	Media	DS	Median	T1	T3	Min.	Max.
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
Altul ^b	7	-0,787	1,0674	-1,082	-1,529	-0,034	-2,11	1,16

Notă: Monoterapia FTR se referă la monoterapia funcțională în care FTR este administrat pe fondul eșecului tratamentului cu ARV.

- f. Numărul de subiecți cu date disponibile atât în ziua 1, cât și în ziua 8
g. Altul include (n): non-evaluabil/ neraportat (1), G (2); virusuri recombinante/amestecuri (4).

Rezultatele virusologice determinate prin analiză snapshot pe populația ITT-E în săptămânile 24, 48 și 96 sunt prezentate în tabelele 10 și 11 pentru Cohorta Randomizată, respectiv Cohorta Nerandomizată.

Tabelul 10: Rezultatele virusologice (ARN HIV-1 <40 copii/ml) în săptămânile 24, 48 și 96 obținute cu fostemsavir (600 mg de 2 ori pe zi) plus Tratamentul de Fond Optimizat (Cohorta Randomizată) în studiul BRIGHTE (populația ITT-E, algoritm snapshot)

	Fostemsavir 600 mg de 2 ori pe zi		
	Săptămâna 24 (N = 272)	Săptămâna 48 (N = 272)	Săptămâna 96 (N = 272)
ARN HIV-1 <40 copii/ml	53%	54%	60%
ARN HIV-1 ≥40 copii/ml	40%	38%	30%
Date în timpul ferestrei indicând valori nesituate sub 40 copii/ml	32%	26%	12%
Înterupere din cauza lipsei eficacității	<1%	2%	4%
Înterupere din alte motive fără se fi obținut supresia virusologică	1%	3%	6%
Modificare a schemei de tratament ART	6%	7%	8%
Fără date virusologice	7%	8%	10%
Motive			
Înteruperea participării/medicației din studiu din cauza evenimentelor adverse sau decesului	4%	5%	6%
Înteruperea participării/medicației din studiu din alte motive	2%	3%	3%
Date lipsă în timpul ferestrei dar menținere în studiu	1%	<1%	2%
ARN HIV-1 <40 copii/ml în funcție de co-variabilele inițiale, n/N (%)			
Încărcătura virală plasmatică la momentul inițial (copii/ml)			
<100000	116 / 192 (60%)	118 / 192 (61%)	124 / 192 (65%)
≥100000	28 / 80 (35%)	28 / 80 (35%)	39 / 80 (49%)
Număr CD4+ inițial (celule/ mm³)			
<20	23 / 72 (32%)	25 / 72 (35%)	33 / 72 (46%)
20 până la <50	12 / 25 (48%)	12 / 25 (48%)	14 / 25 (56%)
50 până la <200	59 / 102 (58%)	59 / 102 (58%)	62 / 102 (61%)
≥200	50 / 73 (68%)	50 / 73 (68%)	54 / 73 (74%)
Numărul claselor de antiretrovirale (ARV) disponibile și complet active din cadrul TFO inițial			
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%)
Răspunsul în funcție de DTG ca și componentă a TFO			
DTG	129/229 (56%)	127/229 (55%)	146/229 (64%)
DTG (administrat o dată pe zi)	35/58 (60%)	34/58 (59%)	40/58 (69%)
DTG (administrat de două ori pe zi)	94/171 (55%)	93/171 (54%)	106/171 (62%)

Fără DTG	15/43 (35%)	19/43 (44%)	17/43 (40%)	N =
Răspunsul în funcție de DTG și DRV ca și componente ale TFO				
DTG și DRV	68/117 (58%)	60/117 (51%)	75/117 (64%)	
Cu DTG, fără DRV	61/112 (54%)	67/112 (60%)	71/112 (63%)	
Fără DTG, cu DRV	5/17 (29%)	8/17 (47%)	8/17 (47%)	
Fără DTG, fără DRV	10/26 (38%)	11/26 (42%)	9/26 (35%)	
Sex				
Masculin	104 / 200 (52%)	102 / 200 (51%)	118 / 200 (59%)	
Feminin	40 / 72 (56%)	44 / 72 (61%)	45 / 72 (63%)	
Rasa				
Caucaziană	90 / 185 (49%)	92 / 185 (50%)	103 / 185 (56%)	
Negroidă sau afro-americană	54 / 87 (62%)	54 / 87 (62%)	60 / 87 (69%)	
Vârstă (ani)				
<50	81 / 162 (50%)	81 / 162 (50%)	96 / 162 (59%)	
≥50	63 / 110 (57%)	65 / 110 (59%)	67 / 110 (61%)	

numărul de subiecți din Cohorta Randomizată.

TFO = tratamentul optimizat de fond; DRV = Darunavir; DTG = Dolutegravir

* Include subiecți la care nu s-a inițiat niciodată TFO, care au fost repartizați incorect la Cohorta Randomizată sau care dispuneau de unul sau mai mulți agenți ARV la selecție, dar care nu au fost utilizați în cadrul TFO inițiale.

În Cohorta Randomizată au fost atinse valori ale încărcăturii virale <200 copii/ml de ARN HIV-1 de către 68%, 69% și 64% dintre subiecți în săptămânile 24, 48 și, respectiv, 96. La aceste momente de referință, proporția subiecților cu încărcătură virală <400 copii/ml ARN HIV-1 a fost de 75%, 70% și, respectiv, de 64% (populația ITT-E, algoritm snapshot). Modificările medii față de inițial ale numărului de limfocite T CD4+ au continuat să crească în timp (mai exact, 90 celule/mm³ în săptămâna 24, 139 celule/mm³ în săptămâna 48 și 205 celule/mm³ în săptămâna 96). Conform unei subanalize la nivelul Cohortei Randomizate, subiecții cu cel mai scăzut număr de limfocite T CD4+ la momentul inițial (<20 celule/mm³) au prezentat creșteri ale numărului de celule CD4+ în timp similare cu ale subiecților ce prezentau niveluri inițiale mai mari de limfocite T CD4+ (>50, >100, >200 celule/mm³).

Tabelul 11: Rezultatele virusologice (ARN HIV-1 <40 copii/ml) în săptămânile 24, 48 și 96 obținute cu fostemsavir (600 mg de 2 ori pe zi) plus Tratamentul de Fond Optimizat (Cohorta Nerandomizată) în studiul BRIGHTE (populația ITT-E, algoritm snapshot)

	Fostemsavir 600 mg de 2 ori pe zi		
	Săptămâna 24 (N = 99)	Săptămâna 48 (N = 99)	Săptămâna 96 (N = 99)
ARN HIV-1 <40 copii/ml	37%	38%	37%
ARN HIV-1 ≥40 copii/ml	55%	53%	43%
Date în timpul ferestrei indicând valori nesituate sub 40 copii/ml	44%	33%	15%
Întrerupere din cauza lipsei eficacității	0%	2%	3%
Întrerupere din alte motive fără se se fi obținut supresia virusologică	2%	3%	6%
Modificare a schemei de tratament ART	8%	14%	19%
Fără date virusologice	8%	9%	19%
Motive			
Întreruperea participării/medicației din studiu din cauza evenimentelor adverse sau decesului	4%	7%	14%
Întreruperea participării/medicației din studiu din alte motive	0%	2%	4%
Date lipsă în timpul ferestrei dar menținere în studiu	4%	0%	1%

În Cohorta Nerandomizată (subiecți fără ARV aprobați și complet activi disponibili la selecție), proporția subiecților cu ARN HIV-1 <200 copii/ml a fost de 42%, 43% și 39%, iar proporția subiecților cu ARN HIV-1 <400 copii/ml a fost de 44%, 44% și 40% în săptămânile 24, 48 și respectiv 96 (populația ITT-E, algoritm snapshot). Modificările medii ale numărului de celule CD4+ față de valorile inițiale au devenit mai pronunțate în timp: 41 celule/mm³ în săptămâna 24, 64 celule/mm³ în săptămâna 48 și 119 celule/mm³ în săptămâna 96.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentului a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Rukobia la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în infecția cu HIV (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica temsavirului după administrarea de fostemsavir la subiecți sănătoși și infectați cu HIV-1 este similară. La subiecții infectați cu HIV-1, variabilitatea interindividuală (coeficient de variabilitate procentual [CV%]) a valorilor C_{max} și ASC plasmatică pentru temsavir s-a situat în intervalul 20,5 - 63% și a valorilor C_τ, în intervalul 20 - 165%. Variabilitatea interindividuală a clearance-ului și volumului de distribuție în compartimentul central după administrarea pe cale orală, estimate pe baza analizei farmacocinetice la nivelul populației de subiecți sănătoși din studiile de fază I selectate și la nivelul pacienților infectați cu HIV-1 a fost de 43% și, respectiv, 48%.

Absorbție

Fostemsavir este un promedicament metabolizat la temsavir de către fosfataza alcalină la suprafața lumenului intestinului subțire și care este, în general, nedetectabil în plasmă după administrarea orală. Frațiunea activă, temsavir, este absorbită rapid, timpul median până la atingerea concentrațiilor plasmatică maxime (T_{max}) fiind de 2 ore după administrarea dozei (în condiții de repaus alimentar). Temsavir este absorbit la nivelul intestinului subțire și al cecumului/colonului ascendent proximal.

Valorile parametrilor farmacocinetici după administrarea orală de doze repetate de fostemsavir 600 mg de două ori pe zi la subiecți adulți infectați cu HIV-1 sunt prezentate în Tabelul 12.

Tabelul 12: Valorile parametrilor farmacocinetici pentru temsavir după administrarea orală de doze repetate de fostemsavir 600 mg de 2 ori pe zi

Parametri farmacocinetici	Media geometrică (CV%) ^a
C _{max} (μg/ml)	1,77 (39,9)
ASC (μg*oră/ml)	12,90 (46,4)
C ₁₂ (μg/ml)	0,478 (81,5)

a. Pe baza analizelor farmacocinetice populaționale, în contextul administrării împreună cu sau fără alimente, în asociere cu alte medicamente antiretrovirale.

CV = coeficient de variație.

Biodisponibilitatea absolută a temsavir a fost de 26,9% după administrarea pe cale orală a unei doze unice de 600 mg de fostemsavir.

Efectul alimentelor

Biodisponibilitatea temsavirului (ASC) nu a fost influențată în cazul administrării cu o masă standard (aproximativ 423 kcal, 36% lipide), dar a crescut cu 81% la administrarea cu o masă bogată în grăsimi (aproximativ 985 kcal, 60% lipide), aspect care nu este considerat semnificativ clinic. Indiferent de aportul caloric sau lipidic, alimentele nu au avut niciun efect asupra C_{max} plasmatică de temsavir.

Distribuție

Temsavir se leagă în proporție de aproximativ 88% de proteinele plasmatică umane, conform datelor din studiile *in vivo*. Albumina serică umană este principala proteină de legare plasmatică a temsavirului la om. Volumul de distribuție a temsavirului la starea de echilibru (V_{se}) după administrarea pe cale intravenoasă este estimat la 29,5 l. Raportul total sânge-plasmă al C_{max} de temsavir marcat cu radiocarbon a fost de aproximativ 0,74, ceea ce indică o asociere minimală a temsavirului sau metaboliților acestuia cu eritrocitele. Frațiunea liberă de temsavir din plasmă a fost de aproximativ 12 până la 18% la subiecții sănătoși, de 23% la subiecții cu insuficiență hepatică severă, de 19% la subiecții cu insuficiență renală severă și de 12% la pacienți infectați cu HIV-1.

Metabolizare

In vivo, temsavir este metabolizat în primul rând prin hidroliză esterazică (36,1% din doza administrată) și secundar, prin oxidare enzimatică mediată de CYP3A4 (21,2% din doza administrată). Alți metaboliți rezultați din reacții nemediate de CYP3A4 reprezintă 7,2% din doza administrată. Glucuroconjugarea reprezintă o cale de metabolizare minoră (<1% din doza administrată).

Temsavir este metabolizat extensiv, ceea ce explică faptul că, la om, doar 3% din doza administrată este recuperată din urină și materii fecale. Temsavir este biotransformat în doi metaboliți circulanți majori, inactivi farmacologic, BMS-646915 (produs al hidrolizei) și BMS-930644 (produs al N-dezalchilării).

Interacțiuni

Nu sunt anticipate interacțiuni semnificative în cazul administrării fostemsavirului concomitent cu substraturi ale CYP, cu uridin difosfat glucuronozil transferaze (UGT), gp-P, proteina asociată cu rezistența la medicamente (MRP)2, pompa de export a sărurilor biliare (BSEP), polipeptida cotransportor al taurocolatului de sodiu (NTCP), OAT1, OAT3, transportorii cationici organici (OCT)1 și OCT2, pe baza datelor *in vitro* și clinice privind interacțiunile cu alte medicamente. Pe baza

datelor din studiile *in vitro*, temsavir și cei doi metaboliți ai săi (BMS-646915 și BMS-930644) au inhibat transportorul polimedament și de extruziune a toxinelor (MATE)1/2K; este improbabil ca această interacțiune să fie semnificativă clinic.

Eliminare

Timpul de înjumătățire terminal al temsavirului este de aproximativ 11 ore. Clearance-ul plasmatic al temsavirului după administrarea pe cale intravenoasă a fost de 17,9 l/oră și clearance-ul aparent (Cl/F) după administrarea pe cale orală a fost de 66,4 l/oră. După administrarea orală a unei doze unice de 300 mg de fostemsavir marcat cu ^{14}C , în cadrul unui studiu de echilibru al maselor, derulat la om, 51% și 33% din radioactivitate a fost recuperată din urină, respectiv materii fecale. Pe baza colectării unei cantități limitate de lichid biliar în cadrul acestui studiu (la 3 până la 8 ore după administrarea dozei), proporția eliminată pe cale biliară din doza marcată radioactiv a fost de 5%, ceea ce sugerează că o fracțiune din doza excretată în materiile fecale provine din excreția biliară.

Liniaritate/non-liniaritate

După administrarea de doze unice și repetate de fostemsavir sub formă de comprimate cu eliberare prelungită la subiecți infectați cu HIV-1, creșterile expunerii plasmatice la temsavir (C_{\max} și ASC) au fost proporționale cu doza sau ușor mai mari decât proporționale cu doza.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Farmacocinetica temsavirului nu a fost evaluată la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Vârșnici

Analiza farmacocineticii temsavirului la nivelul populației, pe baza datelor obținute de la adulți infectați cu HIV-1, a indicat că nu există niciun efect clinic relevant al vârstei asupra expunerii la temsavir.

Datele farmacocinetice pentru temsavir la subiecții cu vârsta peste 65 ani sunt limitate. Pacienții vârstnici pot fi mai susceptibili la medicamentele care prelungesc intervalul QT (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală

Efectul insuficienței renale asupra expunerii la temsavir după administrarea unei doze unice de 600 mg de fostemsavir a fost evaluat în cadrul unui studiu deschis, derulat la 30 de adulți cu funcție renală normală, cu insuficiență renală ușoară, moderată și severă, și la subiecți cu boală renală în stadiul terminal (BRST) tratați prin hemodializă (n=6 per grup). Pe baza clasificării în funcție de clearance-ul creatininei (Cl_{cr}), după cum urmează: $60 \leq Cl_{cr} \leq 89$ ml/min (insuficiență renală ușoară), $30 \leq Cl_{cr} < 60$ ml/min (insuficiență renală moderată), $Cl_{cr} < 30$ ml/min (insuficiență renală severă și BRST tratată prin hemodializă), nu a existat niciun efect relevant din punct de vedere clinic al insuficienței renale asupra parametrilor farmacocinetici (C_{\max} și ASCs) ai temsavirului (concentrația plasmatică totală și concentrația plasmatică a fracțiunii nelegate). Valoarea medie a fracției nelegate (fraction unbound= f_u) TMR pentru grupul cu insuficiență renală severă a fost cu aproximativ 58% mai mare, comparativ cu grupul cu funcție renală normală. Creșterile medii prezise de modelul de regresie ale TMR plasmatic (fracție nelegată), C_{\max} și ASC au fost de $\leq 15\%$ și pentru ASC $\leq 30\%$ pentru grupurile cu IR ușoară, moderată și severă. C_{\max} (fracțiunile legată și nelegată) a fost mai mic față de valoarea limită a C_{\max} de aproximativ 4,2 ori creșterea procentuală (7500 ng/ml) stabilită pe baza relației expunere-răspuns la temsavir. Temsavir nu a fost eliminat rapid prin hemodializă, pe parcursul unei ședințe de hemodializă de 4 ore fiind eliminat un procent de aproximativ 12,3% din doza administrată. Hemodializa inițiată la 4 ore după administrarea de temsavir s-a corelat cu o creștere medie de 46% a C_{\max} totale de temsavir și cu scădere medie de 11% a valorilor ASC, comparativ cu valorile farmacocinetice în absența hemodializei.

Insuficiența hepatică

Efectul insuficienței hepatice asupra expunerii la temsavir după administrarea unei doze unice de 600 mg de fostemsavir a fost evaluat într-un studiu clinic deschis, efectuat la 30 de subiecți adulți cu funcție hepatică în parametri normali (n=12), cu insuficiență hepatică ușoară (scor Child-Pugh A, n=6), moderată (scor Child-Pugh B, n=6) și severă (scor Child-Pugh C, n=6). La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la severă, s-a observat o creștere de 1,2 până la 2,2 ori, atât a expunerii la fracțiunea de medicament nelegat, cât și a valorilor C_{max} și ASC totale. Cu toate acestea, limitele superioare ale ÎI 90% bidirecțional pentru impactul insuficienței hepatice asupra C_{max} plasmatică totale și C_{max} de temsavir nelegat se situează sub valoarea limită a C_{max} de aproximativ 4,2 creșterea procentuală (7500 ng/ml) stabilită pe baza relației expunere-răspuns la temsavir (vezi pct. 5.1- Efectele asupra electrocardiografe).

Sex

Analizele farmacocinetice populaționale nu indică niciun efect relevant din punct de vedere clinic al sexului subiecților asupra expunerii la temsavir. Dintre cei 764 de subiecți incluși în analiză, 216 (28%) au fost de sex feminin.

Rasa

Analizele farmacocinetice populaționale nu indică niciun efect relevant din punct de vedere clinic al rasei subiecților asupra expunerii la temsavir.

5.3 Date preclinice de siguranță

Carcinogenitate și mutagenitate

Nici fostemsavir, nici temsavir nu s-au dovedit mutagene sau clastogene în cadrul testelor *in vitro* pe culturi de bacterii și celule de mamifere și în cadrul testului micronucleic *in vivo* efectuat la șobolani. Fostemsavir nu a fost carcinogen în studiile pe termen lung efectuate la șoarece și șobolan, după administrarea prin gavaj oral, timp de până la 26 și, respectiv, 100 de săptămâni.

Efecte toxice asupra funcției de reproducere

La șobolani, fertilitatea masculilor nu a fost afectată la expuneri la TMR de până la 125 ori mai mari decât expunerea la om la DRO, în pofida toxicității testiculare și epididimale. Fertilitatea feminină și stadiul incipient de gestație nu au fost, de asemenea, afectate advers de expuneri de până la 186 ori mai mari decât expunerea la om la DRO. Deși expunerea embrio-fetală a fost demonstrată în cadrul unui studiu separat privind distribuția, în care au fost administrate oral doze de FTR marcat ^{14}C la femele de șobolan gestante, nu au fost observate efecte asupra dezvoltării embrio-fetale la această specie, la expuneri de până la 200 ori mai mari decât expunerea la om la DRO. Dezvoltarea embrio-fetală la iepuri nu a fost, de asemenea, afectată advers de expuneri de până la 30 ori mai mari decât expunerea la om la DRO. La șobolani, dezvoltarea prenatală și postnatală până la vârsta pubertății, precum și capacitățile de memorare și învățare la pui nu au fost influențate la expuneri de până la 50 de ori mai mari decât expunerea la om la DRO. La expuneri materne de până la 130 ori mai mari decât ASC la om la DRO, s-a observat o reducere a viabilității postnatale a puilor, probabil din cauza expunerii crescute la TMR prin alăptare. TMR este prezent în laptele femelelor de șobolan care alăptează și în sângele puilor de șobolani expuși prin alăptare.

Toxicitatea după doze repetate

Fostemsavir a fost evaluat în studii de toxicitate după doze repetate la șobolani (cu durata de până la 26 săptămâni) și la câini (cu durata de până la 39 săptămâni). Studiile de telemetrie cardiovasculară au indicat faptul că FTR și TMR prelungesc într-o măsură minimă intervalul QT la câini (aproximativ 8 până la 18 msec) la concentrații plasmatică ale TMR de peste 2 ori mai mari decât C_{max} la DRO. Principalele efecte constatate au fost toxicitatea testiculară (degenerescență a epiteliului seminifer, scăderi ale motilității și modificări morfologice ale spermatozoizilor), toxicitatea renală (scăderi ale pH-ului urinei, dilatare a tubilor renali, creștere a greutateii rinichilor și a volumului urinar), toxicitate suprarenală (angiectazie, creșterea în dimensiuni și greutate a glandei) și toxicitate hepatică (depozite

canaliculare de pigment biliar la nivel hepatic și depozite ale pigmentului lipofuscină în celulele Kupffer). Aceste efecte au fost observate doar la șobolani (la expuneri sistemice ≥ 30 ori mai mari decât expunerea la om la doza de 600 mg de două ori pe zi, pe baza ASC), cu excepția toxicității hepatice raportate la câini (la valori de expunere ≥ 3 ori). Majoritatea acestor efecte au fost dependente de durata administrării și reversibile în momentul încetării tratamentului.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Interiorul comprimatului:

Hidroxiopropilceluloză
Hipromeloză
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu

Filmul comprimatului

Alcool polivinilic
Dioxid de titan (E171)
Macrogol 3350
Talc
Oxid galben de fer (E172)
Oxid roșu de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD) albe, prevăzute cu capace din polipropilenă cu sistem de închidere securizat pentru copii, care includ un sigiliu din folie termosudată cu o față de polietilenă. Fiecare ambalaj include unul sau trei flacoane, fiecare conținând 60 de comprimate cu eliberare prelungită.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminare

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ViiV Healthcare BV

Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Olanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1518/001

EU/1/20/1518/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 04 februarie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

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

ANEXA II

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

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

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

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

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

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

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

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

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

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

• Planul de management al riscului (PMR)

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

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIA EXTERIOARĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rukobia 600 mg comprimate cu eliberare prelungită
fostemsavir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține fostemsavir trometamină, echivalent cu fostemsavir 600 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat cu eliberare prelungită
60 comprimate cu eliberare prelungită

180 (3 flacoane a 60) comprimate cu eliberare prelungită

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

rukobia

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
NS:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rukobia 600 mg comprimate cu eliberare prelungită
fostemsavir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține fostemsavir trometamină, echivalent cu fostemsavir 600 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

60 comprimate cu eliberare prelungită

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ViiV Healthcare BV

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1518/001

EU/1/20/1518/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

B. PROSPECTUL

Prospect: Instrucțiuni pentru pacient

Rukobia 600 mg comprimate cu eliberare prelungită fostemsavir

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

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

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

Ce găsiți în acest prospect

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

1. Ce este Rukobia și pentru ce se utilizează

Rukobia conține fostemsavir și este un tip de medicament pentru HIV (antiretroviral), cunoscut ca *inhibitor al atașării* (IA). Acționează prin atașarea de virus, blocând astfel pătrunderea acestuia în celulele dumneavoastră sanguine.

Rukobia este utilizat împreună cu alte medicamente antiretrovirale (*terapie combinată*) pentru tratarea infecției cu HIV la adulți cu opțiuni terapeutice limitate (alte medicamente antiretrovirale nu sunt suficient de eficiente sau nu sunt potrivite).

Rukobia nu vindecă infecția cu HIV; acesta reduce cantitatea de virus din organismul dumneavoastră și o menține la un nivel scăzut. Având în vedere că HIV determină o reducere a numărului celulelor CD4 din organismul dumneavoastră, menținerea virusului HIV la un nivel scăzut crește, de asemenea, numărul celulelor CD4 din sângele dumneavoastră. Celulele CD4 sunt un tip de celule albe sanguine, cu rol important în organism, deoarece îl ajută pe acesta să lupte împotriva infecțiilor.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Rukobia

Nu luați Rukobia:

- dacă sunteți **alergic la fostemsavir** sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- dacă luați oricare dintre aceste medicamente:
 - **carbamazepină** sau **fenitoină** (utilizate în tratarea **epilepsiei** și prevenirea crizelor convulsive (convulsiilor))

- **mitotan** (utilizat în tratamentul mai multor tipuri **cancer**)
- **enzalutamidă** (pentru tratarea **cancerului de prostată**)
- **rifampicină** (pentru tratarea unor **infecții bacteriene** precum **tuberculoza**)
- medicamente care conțin **sunătoare** (*Hypericum perforatum*) (o plantă medicinală pentru tratamentul **depresiei**).

➔ **Dacă credeți că oricare dintre acestea este valabilă în cazul dumneavoastră, nu luați Rukobia** decât după discuția cu medicul dumneavoastră.

Atenționări și precauții

Afecțiuni pe care trebuie să le aveți în vedere

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

- infecție sau inflamație
- dureri și rigiditate la nivelul articulațiilor și probleme osoase

Trebuie să știți care sunt semnele și simptomele importante pe care trebuie să le aveți în vedere în timpul tratamentului cu Rukobia.

➔ Vezi punctul 4 din acest prospect.

Înainte de a lua Rukobia, medicul dumneavoastră trebuie să știe

- dacă aveți sau ați avut vreo **problemă cu inima**, sau dacă ați observat vreo schimbare neobișnuită a modului în care vă bate inima (cum ar fi bătăi prea rapide sau prea lente). Rukobia poate afecta ritmul bătăilor inimii.
- dacă aveți sau ați avut vreo **boală a ficatului**, inclusiv hepatită B sau hepatită C.

➔ **Discutați cu medicul dumneavoastră** dacă sunteți în această situație. Poate fi necesar să vi se efectueze controale suplimentare, inclusiv analize de sânge, pe durata administrării medicamentelor.

Va trebui să efectuați teste de sânge în mod regulat

Atât timp cât luați Rukobia, medicul dumneavoastră va programa efectuarea regulată de teste de sânge, pentru a vă măsura cantitatea de HIV din sânge și pentru a verifica dacă prezentați reacții adverse. Mai multe informații despre aceste reacții adverse sunt incluse la **punctul 4** din acest prospect.

Luați periodic legătura cu medicul dumneavoastră

Rukobia ajută la controlul afecțiunii dumneavoastră, însă nu vindecă infecția cu HIV. Trebuie să îl luați zilnic, pentru a împiedica agravarea afecțiunii dumneavoastră. Deoarece Rukobia nu vindecă infecția cu HIV, este în continuare posibil să dezvoltați alte infecții și boli legate de infecția cu HIV.

➔ **Țineți legătura cu medicul dumneavoastră și nu încetați să luați Rukobia** fără recomandarea medicului dumneavoastră.

Copii și adolescenți

Utilizarea Rukobia nu este recomandată la persoane cu vârsta sub 18 ani, deoarece nu a fost studiat la această categorie de vârstă.

Rukobia împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente sau dacă începeți să luați medicamente noi.

Rukobia nu trebuie luat împreună cu anumite medicamente

Nu luați Rukobia dacă luați oricare dintre aceste medicamente:

- **carbamazepină** sau **fenitoină**, utilizate în tratarea **epilepsiei** și prevenirea crizelor convulsive
- **mitotan**, utilizat în tratamentul mai multor tipuri **cancer**
- **enzalutamidă**, pentru tratarea **cancerului de prostată**
- **rifampicină**, pentru tratarea unor **infecții bacteriene** precum **tuberculoza**
- produse care conțin **sunătoare** (*Hypericum perforatum*) (o plantă medicinală pentru tratamentul **depresiei**).

Acest medicament nu este recomandat împreună cu Rukobia:

- elbasvir/grazoprevir, pentru tratarea **infecției cu virusul hepatitic C**.

➔ **Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului** dacă sunteți tratat cu acest medicament.

Unele medicamente pot afecta modul în care acționează Rukobia

Sau vă pot crește probabilitatea de a avea reacții adverse. De asemenea, Rukobia poate influența modul în care acționează alte medicamente.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre medicamentele din lista următoare:

- amiodaronă, disopiramidă, ibutilidă, procainamidă, chinidină sau sotalol, utilizate pentru tratarea **bolilor de inimă**
- **statine** (atorvastatină, fluvastatină, pitavastatină, rosuvastatină sau simvastatină), utilizate pentru **scăderea nivelurilor de colesterol**
- etinilestradiol, utilizat pentru **prevenirea sarcinii**
- tenofovir alafenamidă, utilizat ca tratament antiviral.

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

Sarcină

Dacă sunteți **gravidă**, credeți că **ați putea fi gravidă** sau **intenționați să rămâneți gravidă**, **nu luați Rukobia** fără recomandarea medicului dumneavoastră. **Medicul dumneavoastră** va discuta cu dumneavoastră beneficiile și riscul la care este expus copilul dumneavoastră prin utilizarea Rukobia în timpul sarcinii.

Alăptarea

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

Nu se cunoaște dacă substanțele din compoziția Rukobia pot trece în laptele matern și dăuna copilului.

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

Conducerea și folosirea utilajelor

Rukobia vă poate cauza stări de amețeală sau poate determina alte reacții adverse care vă diminuează atenția.

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

3. Cum să luați Rukobia

Luauți întotdeauna Rukobia exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

- **Doza uzuală de Rukobia** este de un comprimat de 600 mg de două ori pe zi.
- **Comprimatul Rukobia trebuie înghițit întreg**, cu o cantitate suficientă de lichid. **Nu mestecați, zdrobiți sau divizați comprimatele** — dacă faceți acest lucru, există pericolul ca medicamentul să fie eliberat în organism prea rapid.
- Rukobia poate fi administrat **împreună cu sau fără alimente.**

Dacă luați mai mult Rukobia decât trebuie

Dacă luați prea multe comprimate de Rukobia, **adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.** Dacă este posibil, arătați-le ambalajul Rukobia.

Dacă uitați să luați Rukobia

Luauți doza omisă imediat ce vă amintiți. Cu toate acestea, dacă este timpul pentru următoarea doză, săriți peste doza omisă și reveniți la programul obișnuit. **Nu luați o doză dublă** pentru a compensa doza uitată. Dacă nu sunteți sigur cum trebuie să procedați, **adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.**

Dacă încetați să luați Rukobia

Nu încetați să luați Rukobia fără recomandarea medicului dumneavoastră.

Pentru a controla infecția cu HIV și a împiedica agravarea bolii dumneavoastră, trebuie să continuați să luați Rukobia atât timp cât vă recomandă medicul dumneavoastră. Nu opriți tratamentul decât dacă vă spune medicul dumneavoastră.

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

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele, **prin urmare este foarte important să discutați cu medicul dumneavoastră despre orice modificări survenite în starea dumneavoastră de sănătate.**

Simptomele de infecție sau inflamație sunt frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

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

Pot apărea simptome de infecție sau inflamație, cauzate fie:

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

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

Simptomele pot include:

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

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

- ➔ **Informați-l imediat pe medicul dumneavoastră.** Nu luați alte medicamente împotriva infecției fără să verificați cu medicul dumneavoastră.

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- senzație de rău (*greață*)
- diaree
- stare de rău (*vărsături*)
- durere de stomac (*durere abdominală*)
- durere de cap
- erupție temporară pe piele

- ➔ **Adresați-vă medicului dumneavoastră** dacă observați orice reacții adverse.

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- indigestie (*dispepsie*)
- lipsă de energie (*fatigabilitate*)
- tulburare a ritmului cardiac observată pe ECG (*prelungirea intervalului QT*)
- dureri musculare (*mialgie*)
- senzație de somn (*somnolență*)
- amețeli
- tulburare a gustului (*disgeuzie*)
- eliminare de gaze intestinale
- dificultate de a dormi (*insomnie*)
- mâncărimi (*prurit*).

- ➔ **Adresați-vă medicului dumneavoastră** dacă observați orice reacții adverse.

Unele reacții adverse pot fi observate doar la analizele de sânge și este posibil să nu apară imediat după ce începeți să luați Rukobia.

Reacții adverse frecvente care pot apărea la analizele de sânge sunt:

- creștere a enzimelor produse la nivelul mușchilor (creatinfosfokinază, un indicator al leziunilor musculare)
- creștere a creatininei, care arată cât de bine vă funcționează rinichii
- creștere a enzimelor produse de ficat (transaminaze, care indică prezența leziunilor hepatice).

Alte reacții adverse frecvente care pot apărea la analizele de sânge

Alte reacții adverse apărute la unele persoane, dar a căror frecvență exactă nu este cunoscută:

- Creștere a valorilor *bilirubinei* (o substanță produsă de ficat) din sânge.

Dureri și rigiditate la nivelul articulațiilor și probleme osoase

Unele persoane care urmează tratament combinat pentru HIV dezvoltă o afecțiune denumită *osteonecroză*. În cazul acestei afecțiuni, o parte din țesutul osos moare, din cauza aportului redus de sânge la nivel osos. Riscul ca anumite persoane să dezvolte această afecțiune este mai mare:

- dacă au urmat un tratament combinat o lungă perioadă de timp
- dacă iau în același timp medicamente antiinflamatoare numite corticosteroizi
- dacă sunt consumatoare de alcool etilic
- dacă sistemul imunitar al acestora este foarte slăbit
- dacă sunt supraponderale.

Semnele de osteonecroză includ:

- rigiditate a articulațiilor
- dureri la nivelul articulațiilor (în special la nivelul șoldului, al genunchiului și al umărului)
- dificultate la mișcare.

Dacă prezentați oricare din aceste simptome:

→ **Informați-l pe medicul dumneavoastră.**

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro/>. Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucuresti 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

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

5. Cum se păstrează Rukobia

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

Nu luați Rukobia după data de expirare de pe ambalaj, înscrisă pe cutie și flacon după literele EXP.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele de care nu mai aveți nevoie. Acest lucru va ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Rukobia

- Substanța activă este fostemsavir. Fiecare comprimat conține fostemsavir trometamină, echivalent cu fostemsavir 600 mg.
- Celelalte componente sunt: hidroxipropilceluloză, hipromeloză, dioxid de siliciu coloidal anhidru, stearat de magneziu, alcool polivinilic, dioxid de titan (E171), macrogol 3350, talc, oxid galben de fer (E172), oxid roșu de fer (E172).

Cum arată Rukobia și conținutul ambalajului

Rukobia 600 mg comprimate cu eliberare prelungită sunt comprimate filmate de culoare bej, ovale, biconvexe, cu lungime de aproximativ 19 mm, lățime de aproximativ 10 mm și grosime de aproximativ 8 mm, marcate cu codul „SV 1V7” pe o față.

Fiecare ambalaj include unul sau trei flacoane, fiecare conținând 60 de comprimate cu eliberare prelungită.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricant

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

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

België/Belgique/Belgien

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

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

França

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Irlanda

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος**Magyarország**

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Nederland

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

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

Latvija
ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

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

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.

Alte surse de informații

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