

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola li terġi l-mediċina bil-mod

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

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Rukobia għandu jiġi preskritt minn tobba b'esperjenza fl-immaniġġjar ta' infezzjoni tal-HIV.

Pożoloġija

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

Doži maqbuża

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

Anzjani

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

Indeboliment tal-kliwi

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

Indeboliment tal-fwied

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali.

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

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Sindrome infjammatorju ta' rikostituzzjoni immuni

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

Titwil tal-QTc

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

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

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

Infezzjonijiet opportunistiċi

Il-pazjenti għandhom jiġu avżati li fostemsavir jew kwalunkwe terapija antiretrovirali ohra ma tfejjaqx l-infezzjoni tal-HIV u li xorta jistgħu jiżviluppaw infezzjonijiet opportunistiċi u kumplikazzjonijiet ohra tal-infezzjoni tal-HIV. Għalhekk, il-pazjenti għandhom jibqgħu taħt osservazzjoni klinika mill-

qrib minn tobbja b'esperjenza fit-trattament ta' dan il-mard assoċjat mal-HIV.

Osteonekrozi

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

Medda ristretta tal-attività antivirali

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

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

Interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali oħra

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

In vitro, temsavir inibixxa OATP1B1 u OATP1B3 ($IC_{50} = 32$ u $16 \mu M$, rispettivament). Barra minn hekk, temsavir u ż-żewġ metaboliti tiegħu (BMS-646915 u BMS-930644) inibixxew BCRP ($IC_{50} = 12$, 35 , u 3.5 sa $6.3 \mu M$, rispettivament). Abbażi ta' din id-*data*, temsavir huwa mistenni li jaffettwa l-farmakokinetika ta' sustanzi attivi li huma substrati ta' OATP1B1/3 jew BCRP (eż. rosuvastatin, atorvastatin, simvastatin, pitavastatin u fluvastatin). Għalhekk, huma rakkomandati modifikazzjonijiet fid-doża u/jew titrazzjoni bir-reqqa tad-doża għal ċerti statini.

Tabella ta' interazzjoni

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

Tabella 1: Interazzjonijiet

Prodott mediċinali konkomitanti skont il-qasam terapewtiku	L-effett fuq il-konċentrazzjoni ta' temsavir jew il-prodott mediċinali konkomitanti	Rakkomandazzjoni dwar l-ġhoti fl-istess hin
Sustanzi Antivirali tal-HIV-1		
<i>Inibitur Mhux nukleosid tat-Traskriptażi Inversa</i>		
Efavirenz (EFV)	Temsavir $\downarrow$ (induzzjoni ta' enzimi ta' CYP3A) ¹	Din l-interazzjoni ma ġietx studjata. Efavirenz huwa mistenni li jnaqqas il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' temsavir. Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
Etravirine (ETR) mingħajr inibituri tal-protease msahħa	Temsavir $\downarrow$ $AUC \downarrow 50\%$ $C_{max} \downarrow 48\%$ $C_{\tau} \downarrow 52\%$ (induzzjoni ta' enzimi ta' CYP3A) ¹ ETR $\leftrightarrow$	Etravirine naqqas il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' temsavir. L-ebda aġġustament fid-doża ta' kwalunkwe wiehed mill-prodotti mediċinali mhu meħtieġ.
Nevirapine (NVP)	Temsavir $\downarrow$ (induzzjoni ta' enzimi ta' CYP3A) ¹	Din l-interazzjoni ma ġietx studjata. Nevirapine huwa mistenni li jnaqqas il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' temsavir. Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
<i>Inibitur Nukleosid tat-Traskriptażi Inversa</i>		
Tenofovir disoproxil (TDF)	Temsavir $\leftrightarrow$ $AUC \leftrightarrow$ $C_{max} \downarrow 1\%$ $C_{\tau} \uparrow 13\%$ Tenofovir $\uparrow$ $AUC \uparrow 19\%$	Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' ebda wiehed mill-prodotti mediċinali.

	$C_{\max}$ ↑ 18% C_{τ} ↑ 28%	
Tenofovir alafenamide (TAF)	TAF ↑ (inibizzjoni ta' OATP1B1/3 u/jew BCRP)	Din l-interazzjoni ma gietx studjata. Temsavir hu mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' tenofovir alafenamide. Id-doża rakkomandata ta' TAF hija ta' 10 mg meta jingħata ma' fostemsavir.
<i>Inibitur tal-Protease</i>		
Atazanavir (ATV)/ritonavir (RTV)	Temsavir ↑ AUC ↑ 54% $C_{\max}$ ↑ 68% C_{τ} ↑ 57% (inibizzjoni ta' enzimi ta' CYP3A u P-gp) ¹ ATV ↔ RTV ↔	Atazanavir/ritonavir zied il-konċentrazzjonijiet ta' temsavir. Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' ebda wieħed mill-prodotti mediċinali.
Darunavir (DRV)/cobicistat	Temsavir ↑ AUC ↑ 97% $C_{\max}$ ↑ 79% C_{τ} ↑ 124% (inibizzjoni ta' enzimi ta' CYP3A, P-gp u/jew BCRP) ¹	Darunavir/cobicistat zied il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' temsavir. Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
Darunavir (DRV)/ritonavir	Temsavir ↑ AUC ↑ 63% $C_{\max}$ ↑ 52% C_{τ} ↑ 88% (inibizzjoni ta' enzimi ta' CYP3A u P-gp) ¹ DRV ↔ AUC ↓ 6% $C_{\max}$ ↓ 2% C_{τ} ↓ 5% RTV ↔ AUC ↑ 15% $C_{\max}$ ↔ C_{τ} ↑ 19%	Darunavir/ritonavir zied il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' temsavir. L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ għal kwalunkwe prodott mediċinali meta jingħata fl-istess ħin.
Darunavir (DRV)/ritonavir + Etravirine	Temsavir ↑ AUC ↑ 34% $C_{\max}$ ↑ 53% C_{τ} ↑ 33% Darunavir ↓ AUC ↓ 6% $C_{\max}$ ↓ 5% C_{τ} ↓ 12% Ritonavir ↑ AUC ↑ 9% $C_{\max}$ ↑ 14% C_{τ} ↑ 7%	Darunavir/ritonavir mogħti flimkien ma' etravirine zied il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' temsavir. L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ għal kwalunkwe prodott mediċinali meta jingħata fl-istess ħin.

	Etravirine ↔ AUC ↑ 28% C _{max} ↑ 18% Cτ ↑ 28%	
<i>Sustanza ta' Tishih Farmakokinetiku</i>		
Cobicistat (COBI)	Temsavir ↑ AUC ↑ 93% C _{max} ↑ 71% Cτ ↑ 136% (inibizzjoni ta' enzimi ta' CYP3A, P-gp u/jew BCRP) ¹	Cobicistat zied il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' temsavir. Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
Ritonavir	Temsavir ↑ AUC ↑ 45% C _{max} ↑ 53% Cτ ↑ 44% (inibizzjoni ta' CYP3A u P-gp) ¹ RTV ↔	Ritonavir zied il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' temsavir. Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' ebda wiehed mill-prodotti mediċinali.
<i>Ohrajn</i>		
Maraviroc (MVC)	Temsavir ↔ C _{max} ↑ 13% AUC ↑ 10% Cτ ↓ 10% MVC ↔ AUC ↑ 25% C _{max} ↑ 1% Cτ ↑ 37%	Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' ebda wiehed mill-prodotti mediċinali.
Raltegravir (RAL)	Temsavir ↔* RAL ↔*	Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' ebda wiehed mill-prodotti mediċinali.
Prodotti mediċinali ohra		
Buprenorphine/naloxone	Buprenorphine ↔ AUC ↑ 30% C _{max} ↑ 24% Norbuprenorphine ↔ AUC ↑ 39% C _{max} ↑ 24%	Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
Methadone	Methadone ↔ R-Methadone AUC ↑ 13% C _{max} ↑ 15% S-Methadone AUC ↑ 15% C _{max} ↑ 15%	Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
Antagonisti tar-Ricettur H ₂ : Famotidine	Temsavir ↔ AUC ↑ 4% C _{max} ↑ 1% Cτ ↓ 10%	L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ meta jiġi kkombinat ma' prodotti mediċinali li jżidu l-pH gastriku.

Kontraċettivi orali: Ethinyl estradiol (EE)	EE ↑ AUC ↑ 39% C _{max} ↑ 40% (inibizzjoni ta' enzimi ta' CYP u/jew BCRP) ¹	EE m'għandux jaqbeż 30 µg kuljum. Hija rakkomandata l-kawtela, partikolarment f'pazjenti b'fatturi ta' riskju addizzjonali għal avvenimenti tromboemboliċi (ara sezzjoni 4.4).
Norethindrone acetate (NE)	NE ↔ AUC ↑ 8% C _{max} ↑ 8%	Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża
Rifabutin	Temsavir ↓ AUC ↓ 30% C _{max} ↓ 27% C _τ ↓ 41% (induzzjoni ta' enzimi ta' CYP3A) ¹	Rifabutin naqqas il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' temsavir. Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
Rifabutin + Ritonavir	Temsavir ↑ AUC ↑ 66% C _{max} ↑ 50% C _τ ↑ 158%	Rifabutin mogħti flimkien ma' ritonavir żied il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' temsavir. Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
Rifampicin	Temsavir ↓ AUC ↓ 82% C _{max} ↓ 76% (induzzjoni tal-enzimi ta' CYP3A)	L-ġhoti flimkien ma' rifampicin jista' jwassal għal telf tar-rispons viroloġiku għal fostemsavir minhabba t-tnaqqis sinifikanti fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' temsavir ikkawżat minn induzzjoni qawwija ta' CYP3A4. Għalhekk, l-użu fl-istess hin ta' fostemsavir u rifampicin huwa kontraindikar. Għalkemm ma ġiex studjat, l-użu fl-istess hin ta' fostemsavir u indutturi qawwija oħra ta' CYP3A4 huwa kontraindikar (ara sezzjoni 4.3).
Inibituri ta' HMG CO-A Reductase: Rosuvastatin Atorvastatin Pitavastatin Fluvastatin Simvastatin	Rosuvastatin ↑ AUC ↑ 69% C _{max} ↑ 78% (inibizzjoni ta' OATP1B1/3 u/jew BCRP)	L-ġhoti fl-istess hin ta' fostemsavir iżid il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' rosuvastatin ikkawżati minn inibizzjoni ta' OATP1B1/3 u/jew BCRP minn temsavir. Għalhekk, uża d-doża tal-bidu l-aktar baxxa possibbli ta' rosuvastatin b'monitoraġġ bir-reqqa. Għalkemm ma ġiex studjat, uża d-doża tal-bidu l-aktar baxxa possibbli ta' statini oħra li huma substrati ta' OATP1B1/3 u/jew BCRP b'monitoraġġ bir-reqqa għal reazzjonijiet avversi assoċjati mal-inibitur ta' HMG-CoA reductase.
Pravastatin	Pravastatin ↑	Għalkemm ma ġiex studjat, zidiet klinikament rilevanti fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' pravastatin mhumiex mistennija peress li mhuwiex substrat ta' BCRP.

		Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
Antivirali li Jaġixxu Direttament tal-virus tal-Epatite C (DAAs tal-HCV): Elbasvir/Grazoprevir	Grazoprevir ↑ (inibizzjoni ta' OATP1B1/3)	Din l-interazzjoni ma ġietx studjata. Temsavir jista' jżid il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' grazoprevir sa punt klinikament rilevanti kkawżat minn inibizzjoni ta' OATP1B1/3 minn temsavir. L-għoti flimkien ta' fostemsavir ma' elbasvir/grazoprevir mhux rakkomandat minhabba li żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' grazoprevir tista' żżid ir-riskju ta' żidiet fl-ALT.
Sofosbuvir Ledipasvir Velpatasvir Voxilaprevir Ombitasvir Paritaprevir Dasabuvir Glecaprevir Pibrentasvir Daclatasvir	HCV-DAA ↑	Għalkemm ma ġiex studjat, temsavir jista' jżid il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' DAAs oħrajn tal-HCV. Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.

¹Mekkaniżmu(i) potenzjali ta' interazzjonijiet mediċinali

Prodotti mediċinali li jtaqlu l-QT

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

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

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

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

Treddigh

Huwa rakkomandat li nisa li qed jgħixu bl-HIV ma jreddgħux lit-trabi tagħhom sabiex jevitaw it-trażmissjoni tal-HIV.

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

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

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

Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

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

Tabella 2: Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Frekwenza¹	Reazzjonijiet Avversi
Disturbi fis-sistema immuni	Komuni	Sindrome infjammatorju ta' rikostituzzjoni immuni ² (ara sezzjoni 4.4)
Disturbi psikjatriċi	Komuni	Insomnja
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni ħafna	Ugħigh ta' ras
	Komuni	Sturdament, ngħas, disgewżja
Disturbi fil-qalb	Komuni	QT tal-elettrokardjogramma mtawwal (ara sezzjoni 4.4)
Disturbi gastro-intestinali	Komuni ħafna	Dijarea, dardir, ugħigh addominali ³ , rimettar
	Komuni	Dispepsja, gass
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Komuni	Żieda fit-transaminases ⁴
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Komuni ħafna	Raxx ⁵
	Komuni	Ħakk ⁶
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni	Mijalgija
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni	Għeja
Investigazzjonijiet	Komuni	Żieda fil-kreatinina fid-demm, żieda fil-fosfokinażi tal-kreatina fid-demm

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

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

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

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

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

⁶ Jinkludi pruritu u pruritu ġeneralizzat.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Bidliet fil-kimiċi tal-laboratorju

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

Żidiet klinikament rilevanti fil-kreatinina fis-seru seħħew primarjament f'pazienti b'fatturi ta' riskju identifikabbli għal funzjoni tal-kliwi mnaqqsa, inkluż storja medika minn qabel ta' mard tal-kliwi u/jew prodotti mediċinali konkometanti magħrufa li jikkawżaw żidiet fil-kreatinina. Ma ġietx stabbilita assoċjazzjoni kawżali bejn fostemsavir u żieda fil-kreatinina fis-seru.

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

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

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

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

Effetti farmakodinamiċi

Attività antivirali fil-koltura taċ-ċelluli

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

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

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

Attività antivirali flimkien ma' sustanzi antivirali oħra

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

Reżistenza in vitro

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

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

Sostituzzjonijiet	Bidla fid-drabi kontra EC ₅₀ tat-tip selvaġġ	Il-frekwenza fil-bażi tad- <i>data</i> LANL tal-2018 %
Tip selvaġġ	1	-
S375H	48	10.71
S375I	17	1.32
S375M	47	1.17
S375N	1	1.96
S375T	1	8.86
S375V	5.5	-
S375Y	>10000	0.04
M426L	81	5.33
M426V	3.3	0.31
M434I	11	10.19
M434T	15	0.55
M475I	4.8	8.84
M475L	17	0.09
M475V	9.5	0.12

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

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

Reżistenza Inkroċjata

Ma kien hemm l-ebda evidenza ta' reżistenza inkroċjata għal aġenti rappreżentattivi minn klassijiet antiretrovirali (ARVs) oħra. Temsavir żamm attività tat-tip selvaġġ kontra l-virusis reżistenti għal INSTI raltegravir; in-NNRTIs rilpivirine u efavirenz; in-NRTIs abacavir, lamivudine, tenofovir, zidovudine u l-PIs atazanavir u darunavir.

Barra minn hekk, abacavir, tenofovir, efavirenz, rilpivirine, atazanavir, darunavir u raltegravir żammew l-attività kontra virusis mutanti diretti lejn is-sit b'suxxettibilità mnaqqsa għal temsavir (S375M, M426L, jew M426L u M475I).

Ma giet osservata l-ebda reżistenza inkroċjata bejn temsavir u maraviroc jew enfuvirtide. Temsavir

kien attiv kontra viruses b'reżistenza għal enfuvirtide. Xi virus CCR5-tropiċi u reżistenti għal maraviroc, wrew suxxettibilità mnaqqsa għal temsavir, madankollu, ma kien hemm l-ebda korrelazzjoni assoluta bejn ir-reżistenza għal maraviroc u sensitività mnaqqsa għal temsavir. Maraviroc u enfuvirtide żammew attività kontra envelops kliniċi mill-istudju ta' Fażi IIa (206267) li kienu naqqsu s-suxxettibilità għal temsavir u li kien fihom sostituzzjonijiet S375H, M426L, jew M426L flimkien ma' M475I.

Temsavir kien attiv kontra diversi viruses reżistenti għal ibalizumab. Ibalizumab żamm attività kontra viruses mutanti diretti lejn is-siti li kellhom suxxettibilità mnaqqsa għal temsavir (S375M, M426L, jew M426L flimkien ma' M475I). HIV-1 gp120 E202 ġie identifikat bħala sostituzzjoni rari li tfaċċat fit-trattament fi BRIGHTE li tista' tnaqqas is-suxxettibilità għal temsavir, u, skont il-kuntest tas-sekwenza tal-envelop, tista' tirriżulta wkoll f'suxxettibilità mnaqqsa għal ibalizumab.

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

L-effett tal-polimorfizmi assoċjati ma' reżistenza (RAPs) ta' gp120 fuq ir-rispons għal monoterapija funzjonali b'fostemsavir f'Jum 8 ġie vvalutat fl-istudju ta' Fażi III (BRIGHTE [205888]) f'individwi adulti b'esperjenza ta' trattament qawwi. Il-preżenza ta' RAPs ta' gp120 f'siti ewlenin S375, M426, M434, jew M475 kienet assoċjata ma' tnaqqis globali aktar baxx fl-HIV-1 RNA u inqas individwi li kisbu tnaqqis fil-log₁₀ ta' >0.5 fl-HIV-1 RNA meta mqabbel ma' individwi bl-ebda tibdil f'dawn is-siti (Tabella 4).

Il-bidla ta' drabi fis-suxxettibilità għal temsavir għal iżolati tal-individwi fl-iskrinjar kienet varjabbli ħafna li varjat minn 0.06 sa 6,651. L-effett tal-fenotip ta' fostemsavir fl-iskrinjar fuq ir-rispons ta' tnaqqis fil-log₁₀ ta' >0.5 f'Jum 8 ġie vvalutat fil-popolazzjoni ITT-E (Tabella 5). Filwaqt li jidher li hemm tendenza lejn rispons kliniku mnaqqas b'valuri tal-IC₅₀ ta' TMR oġġla, dan il-varjabbli fil-linja bażi jonqos milli jipprevedi b'mod affidabbli r-riżultati tal-effikaċja fil-popolazzjoni tal-użu maħsub.

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

	n	FTR ta' Koorti Randomizzat 600 mg BID (N=203) n (%)			
		Kategorija ta' Rispons ^a			Nieqes ^b
		>1.0 log ₁₀	>0.5 sa ≤1.0 log ₁₀	≤0.5 log ₁₀	
n	203	93	38	64	8
Sekwenzjat	194				
L-ebda RAP ta' gp120 (f'siti definiti minn qabel)	106	54 (51)	25 (24)	24 (23)	3 (3)
RAPs ta' gp120 definiti minn qabel (S375H/I/M/N/T, M426L, M434I, M475I)	88	36 (41)	12 (14)	37 (42)	3 (3)
S375					
S375H/I/M/N/T	64	29 (45)	9 (14)	23 (36)	3 (5)
S375H	1	0	0	1 (100)	0
S375M	5	1 (20)	0	4 (80)	0
S375N	22	10 (45)	3 (14)	8 (36)	1 (5)
M426L	22	7 (32)	3 (14)	12 (55)	0
M434I	9	5 (56)	0	4 (44)	0
M475I	1	0	0	1 (100)	0
RAP ta' gp120 1	80	31 (39)	12 (15)	34 (43)	3 (4)
2 RAPs ta' gp120	8	5 (63)	0	3 (38)	0

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

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

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

RAPs = Polimorfiżmi assoċjati ma' rezistenza

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

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

Attività antivirali kontra sottotip AE

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

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

Emergenza ta' Reżistenza in vivo

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

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

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

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

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

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

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

Tabella 6: Fallimenti Viroloġiċi fil-Prova BRIGHT

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

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

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

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

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

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

Effetti fuq l-elettrokardjogramma

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

Effikaċja klinika

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

b. Differenza: Fostemsavir - Placebo.

c. Valur medju tal-bidla fit-tagħbija virali mil-linja bażi (Fostemsavir = Placebo).

Nota: Valur p mit-Test ta' Levene tal-Omoġeneità ta' varjanza 0.2082.

d. Żewġ individwi (it-tnejn fil-fergħa ta' fostemsavir) li kellhom valuri tal-HIV-1 RNA f'Jum 1 neqsin ma kinux inkluzi fl-analiżi.

F'Jum 8, 65% (131/203) u 46% (93/203) tal-individwi kellhom tnaqqis fit-tagħbija virali mil-linja bażi > 0.5 log₁₀ c/mL u > 1 log₁₀ c/mL, rispettivament, fil-grupp ta' fostemsavir, meta mqabbel ma' 19% (13/69) u 10% (7/69) tal-individwi, rispettivament, fil-grupp tal-placebo.

Skont l-analiżi tas-sottogrupp, individwi Randomizzati ttrattati b' fostemsavir b' HIV-1 RNA >1,000 c/mL fil-linja bażi kisbu tnaqqis medjan fit-tagħbija virali ta' 1.02 log₁₀ c/mL f'Jum 8, meta mqabbel ma' tnaqqis ta' 0.00 log₁₀ c/mL f'individwi ttrattati bi placebo blinded.

Il-bidla medjana fl-HIV-1 RNA log₁₀ c/mL minn Jum 1 għal Jum 8 ta' monoterapija funzjonali FTR kienet simili f'individwi b'virus ta' sottotip B u sottotip mhux B (F1, BF1 u C). Kien hemm rispons medjan imanqqas f'Jum 8 osservat fis-sottotipi A1 (n=2) u AE (n=1) iżda d-daqs tal-kampjun kien limitat (Tabella 9).

Tabella 9: Bidla ta' HIV-1 RNA (log₁₀ c/mL) minn Jum 1 f'Jum 8 skont is-sottotip tal-HIV fil-Linja bażi

Koorti Randomizzat FTR 600 mg BID (N=203)								
Bidla fl-HIV-1 RNA (log ₁₀ kopji/mL) fil-Plażma minn Jum 1 f'Jum 8								
Sottotip tal-HIV fil-Linja bażi	n	Medja	SD	Medjan	Q1	Q3	Min.	Mass.
n	199 ^a	-0.815	0.7164	-0.877	-1.324	-0.317	-2.70	1.25
B	159 ^a	-0.836	0.7173	-0.923	-1.360	-0.321	-2.70	1.25
F1	14	-0.770	0.6478	-0.760	-1.287	-0.417	-1.61	0.28
BF1	10	-0.780	0.5515	-0.873	-1.074	-0.284	-1.75	-0.01
C	6	-0.888	0.6861	-0.823	-1.155	-0.558	-2.02	0.05
A1	2	-0.095	0.3155	-0.095	-0.318	0.128	-0.32	0.13
AE	1	0.473		0.473	0.473	0.473	0.47	0.47
Oħrajn ^b	7	-0.787	1.0674	-1.082	-1.529	-0.034	-2.11	1.16

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

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

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

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

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

	Fostemsavir 600 mg darbtejn kuljum		
	Ġimgha 24 (N = 272)	Ġimgha 48 (N = 272)	Ġimgha 96 (N = 272)
HIV-1 RNA ta' <40 kopja/mL	53%	54%	60%
HIV-1 RNA ta' ≥40 kopja/mL	40%	38%	30%
<i>Data fil-perjodu mhux ta' <40 kopja/mL</i>	32%	26%	12%
<i>Imwaqqaf minhabba nuqqas ta' effikaċja</i>	<1%	2%	4%
<i>Imwaqqaf għal raġunijiet oħra waqt li ma kinux soppressi</i>	1%	3%	6%
<i>Bidla fil-kors ta' ART</i>	6%	7%	8%
L-ebda data viroloġika	7%	8%	10%
Raġunijiet			
L-istudju/il-medicina tal-istudju	4%	5%	6%
twaaqqaf/twaqqfet minhabba avveniment avvers jew mewt			
L-istudju/il-medicina tal-istudju	2%	3%	3%
twaaqqaf/twaqqfet għal raġunijiet oħra			
<i>Data nieqsa matul il-perjodu iżda waqt l-istudju</i>	1%	<1%	2%
HIV-1 RNA <40 kopja/mL skont il-Kovarjati fil-Linja bażi n/N (%)			
Tagħbija virali fil-Plazma fil-Linja bażi (kopji/mL)			
<100,000	116 / 192 (60%)	118 / 192 (61%)	124 / 192 (65%)
≥100,000	28 / 80 (35%)	28 / 80 (35%)	39 / 80 (49%)
CD4+ fil-linja bażi (ċelluli/ mm³)			
<20	23 / 72 (32%)	25 / 72 (35%)	33 / 72 (46%)
20 sa <50	12 / 25 (48%)	12 / 25 (48%)	14 / 25 (56%)
50 sa <200	59 / 102 (58%)	59 / 102 (58%)	62 / 102 (61%)
≥200	50 / 73 (68%)	50 / 73 (68%)	54 / 73 (74%)
Numru ta' Klassijiet Antiretrovirali (ARV) Kompletament Attivi u Disponibbli fl-OBT inizjali			
0*	5 / 16 (31%)	5 / 16 (31%)	3 / 16 (19%)
1	80 / 142 (56%)	82 / 142 (58%)	92 / 142 (65%)
2	59 / 114 (52%)	59 / 114 (52%)	68 / 114 (60%)
Rispons bid-DTG bhala komponent tal-OBT			
DTG	129/229 (56%)	127/229(55%)	146/229 (64%)
DTG (darba kuljum)	35/58 (60%)	34/58 (59%)	40/58 (69%)
DTG (darbtejn kuljum)	94/171 (55%)	93/171 (54%)	106/171 (62%)
L-ebda DTG	15/43 (35%)	19/43 (44%)	17/43 (40%)
Rispons bid-DTG u DRV bhala komponent tal-OBT			
DTG u DRV	68/117 (58%)	60/117 (51%)	75/117 (64%)
Bid-DTG, mingħajr DRV	61/112 (54%)	67/112 (60%)	71/112 (63%)
Mingħajr DTG, bid-DRV	5/17 (29%)	8/17 (47%)	8/17 (47%)
Mingħajr DTG, mingħajr DRV	10/26 (38%)	11/26 (42%)	9/26 (35%)
Sess			
Raġel	104 / 200 (52%)	102 / 200 (51%)	118 / 200 (59%)
Mara	40 / 72 (56%)	44 / 72 (61%)	45 / 72 (63%)
Razza			
Abjad	90 / 185 (49%)	92 / 185 (50%)	103 / 185 (56%)

Iswed jew Afrikan-Amerikan/Ohrajn	54 / 87 (62%)	54 / 87 (62%)	60 / 87 (69%)
Età (snin)			
<50	81 / 162 (50%)	81 / 162 (50%)	96 / 162 (59%)
≥50	63 / 110 (57%)	65 / 110 (59%)	67 / 110 (61%)

N = Numru ta' individwi fil-Koorti Randomizzata.

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

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

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

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

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

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

Assorbiment

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

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

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

Parametri Farmakokinetiċi	Medja Ġeometrika (CV%) ^a
C_{max} (µg/mL)	1.77 (39.9)
AUC (µg*hr/mL)	12.90 (46.4)
C_{12} (µg/mL)	0.478 (81.5)

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

CV = Koeffiċjent tal-Varjazzjoni.

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

Effett tal-ikel

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

Distribuzzjoni

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

b'saħħithom, 23 % f'individwi b'indeboliment tal-fwied sever, u 19 % f'individwi b'indeboliment tal-kliewi sever, u 12 % f'pazjenti infettati bl-HIV-1.

Bijotrasformazzjoni

In vivo, temsavir jiġi metabolizzat primarjament permezz ta' idrolizi tal-esterażijiet (36.1% tad-doża mogħtija) u sekondarjament minn passaġġi ossidattivi medjati minn CYP3A4 (21.2% tad-doża mogħtija). Metaboliti oħra li mhumiex CYP3A4 jammontaw għal 7.2 % tad-doża mogħtija. Il-glukoronidazzjoni hija passaġġ metaboliku minuri (<1% tad-doża mogħtija).

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

Interazzjonijiet

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

Eliminazzjoni

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

Linearità/nuqqas ta' linearità

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

Popolazzjonijiet speċjali ta' pazjenti

Popolazzjoni pedjatrika

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

Anzjani

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

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

Indeboliment tal-kliewi

L-effett tal-indeboliment tal-kliewi fuq l-esponiment ta' temsavir wara doża waħda ta' 600 mg ta' fostemsavir ġie evalwat fi studju open-label fi 30 individwu adult b' funzjoni tal-kliewi normali, indeboliment tal-kliewi hafif, moderat, u sever, u individwi b'ESRD fuq emodjalizi (n=6 f'kull grupp). Abbażi tat-tneħħija tal-kreatinina (CLcr), kif ġej: $60 \leq \text{CLcr} \leq 89$ (hafif), $30 \leq \text{CLcr} < 60$ (moderat), $\text{CLcr} < 30$ (sever, u ESRD fuq emodjalizi) mL/min, ma kien hemm l-ebda effett klinikament rilevanti ta' indeboliment tal-kliewi fuq il-parametri tal-esponiment farmakokinetiku ($C_{\max}$ u AUCs) ta' temsavir (total u mhux marbut). Il-frazzjoni mhux marbuta (fu) medja ta' TMR għall-grupp ta' indeboliment tal-kliewi sever kien madwar 58 % oghla meta mqabbel mal-grupp tal-funzjoni tal-kliewi normali. Il-medja mbassra tal-mudell ta' rigressjoni tiżdied fit-TMR fil-plażma (proporzjon mhux marbut), is- $C_{\max}$ u l-AUC kienu $\leq 15\%$ u għall-AUC $\leq 30\%$ għall-gruppi ta' RI hafif, moderat u sever. Is- $C_{\max}$ (marbut u mhux marbut) kienet aktar baxxa mil-limitu tas- $C_{\max}$ ta' żieda ta' madwar 4.2 drabi (7500 ng/ml) stabbilit abbażi ta' rispons għall-esponiment ta' temsavir. Temsavir ma ġiex eliminat faċilment b'emodjalizi, b'madwar 12.3 % tad-doża mogħtija li tneħħiet matul is-sessjoni ta' emodjalizi ta' 4 sigħat. L-emodjalizi mibdija 4 sigħat wara d-doża ta' temsavir kienet assoċjata ma' żieda medja ta' 46 % fis- $C_{\max}$ totali ta' temsavir fil-plażma u tnaqqis medju ta' 11 % fl-AUC relattiva għall-farmakokinetika mingħajr emodjalizi.

Indeboliment tal-fwied

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

Sess

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

Razza

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

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

Karċinoġeneżi u mutaġeneżi

La fostemsavir u lanqas temsavir ma kienu mutaġeniċi jew klastoġeniċi bl-użu ta' testijiet *in vitro* f' batterji u f'ċelluli mammarji kkolturati u f' analiżi tal-mikronukleu tal-far *in vivo*. Fostemsavir ma kienx karċinoġeniku fi studji fit-tul fil-ġurdien u fil-far wara għoti gastriku orali sa 26 u 100 ġimgħa, rispettivament.

Effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva

Fil-firien, il-fertilità fl-irġiel ma kinitx affettwata f'esponimenti tat-TMR sa 125 darba l-esponiment fil-bniedem bl-RHD minkejja tossiċità testikulari u epididimali. Il-fertilità tan-nisa u t-tqala bikrija wkoll ma kinitx affettwata b'mod avvers f'esponimenti sa 186 darba l-esponiment tal-bniedem bl-RHD. Filwaqt li esponiment embrijofetali intwera fi studju ta' distribuzzjoni separat f'firien tqal b'għoti orali ta' ^{14}C -FTR, ma ġie osservat l-ebda effett fuq l-iżvilupp embrijofetali f'din l-ispeċi f'esponimenti sa 200 darba l-esponiment tal-bniedem bl-RHD. Fil-fniek, l-iżvilupp embrijofetali wkoll ma kienx affettwat f'esponimenti sa 30 darba l-esponiment tal-bniedem bl-RHD. L-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid, inkluż il-kisba tal-pubertà u l-memorja tat-tagħlim fil-frieħ, ma kienx influwenzat fil-

firien f'esponimenti sa 50 darba l-esponiment tal-bniedem bl-RHD. F'esponimenti materni li huma sa 130 darba l-AUC tal-bniedem bl-RHD, kien osservat tnaqqis fil-vijabilità wara t-twelid probabbilment minhabba esponiment fit-treddigh miżjud għat-TMR fil-frieh. TMR huwa preżenti fil-halib ta' firien li jkunu qed iredgħu u fid-demm tal-frieh tal-firien li jiġu esposti waqt it-treddigh.

Effet tossiku minn doži ripetuti

Fostemsavir ġie evalwat fi studji dwar l-effett tossiku minn doži ripetuti fil-firien (sa 26 ġimgha) u fil-klieb (sa 39 ġimgha). Studji dwar it-telemetrija kardjovaskulari indikaw li kemm l-FTR kif ukoll it-TMR tawlu b'mod minimu l-intervall tal-QT fil-klieb (madwar 8 sa 18 msek) b'koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' TMR >2x RHD C_{max}. Sejbiet prinċipali kienu tossiċità testikulari (degenerazzjoni tal-epitelju seminiferu, tnaqqis fil-motilità tal-isperma u tibdil morfoloġiku tal-isperma), tossiċità renali (tnaqqis fil-pH tal-awrina, dilatazzjoni tubulari renali, żieda fil-piż tal-kliwi u l-volum tal-awrina), tossiċità adrenali (anġjektaži, żieda fid-daqs tal-glandola u piż), u tossiċità fil-fwied (depożiti tal-pigment biljari kanalkulari tal-fwied u depożiti tal-pigment lipofuscin f'ċelluli Kupffer). Dawn is-sejbiet kienu osservati fil-firien biss (f'esponimenti sistemiċi ta' ≥ 30 darba l-esponiment kliniku tal-bniedem ta' 600 mg darbtejn kuljum ibbażat fuq l-AUC), ħlief it-tossiċità tal-fwied irrapportata fil-klieb (f'multipli ta' esponiment ≥ 3). Il-maġġoranza ta' dawn l-effetti kienu dipendenti fuq it-tul ta' żmien u kienu reversibbli mal-waqfien tat-trattament.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Hydroxypropylcellulose
Hypromellose
Colloidal anhydrous Silica
Magnesium stearate

Kisja tal-pillola

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

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

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

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

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

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

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

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

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

EU/1/20/1518/001

EU/1/20/1518/002

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 04 ta' Frar 2021

Data tal-aħħar tiġdid:

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

ANNEX II

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

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

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

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

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

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

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

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

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

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

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

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

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

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

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

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

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

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

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

rukobia

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
TIKKETTA TAL-FLIXKUN**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

60 pillola li terġi l-mediċina bil-mod

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

ViiV Healthcare BV

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

EU/1/20/1518/001

EU/1/20/1518/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

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

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

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

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhu Rukobia u għalxiex jintuża

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

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

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

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Rukobia

Tihux Rukobia

- jekk inti **allergiku għal fostemsavir** jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- jekk qed tiehu xi waħda minn dawn il-mediċini:
 - **carbamazepine**, jew **phenytoin** (użati għat-trattament **tal-epilessija** u għall-prevenzjoni ta' attakki ta' puplesija (aċċessjonijiet))
 - **mitotane** (għat-trattament ta' diversi tipi ta' **kanċer**)
 - **enzalutamide** (għat-trattament **tal-kanċer tal-prostata**)
 - **rifampicin** (għat-trattament ta' xi **infezzjonijiet batterjali bħat-tuberkulozi**)

- mediċini li fihom **St John's wort** (*Hypericum perforatum*) (prodott erbali għad-dipressjoni).

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kundizzjonijiet li għandek toqgħod attent għalihom

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

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

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

➔ Ara Sezzjoni 4 ta' dan il- fuljett.

Qabel ma tiehu Rukobia t-tabib tiegħek jehtieġ li jkun jaf

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

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

Se jkollok bżonn testijiet tad-demmi regolari

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

Ibqa' f'kuntatt regolari mat-tabib tiegħek

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

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

Tfal u adolexxenti

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

Mediċini oħra u Rukobia

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu xi mediċini oħra, jekk hadthom dan l-aħħar, jew jekk tibda tiehu oħrajn godda.

Rukobia m'għandux jittiehed ma' xi mediċini oħra

Tihux Rukobia jekk qed tiehu xi wahda minn dawn il-mediċini:

- **carbamazepine**, jew **phenytoin**, għat-trattament tal-**epilessija** u għall-prevenzjoni ta' aċċessjonijiet
- **mitotane**, għat-trattament ta' diversi tipi ta' **kanċer**

- **enzalutamide**, għat-trattament tal-**kanċer tal-prostata**
- **rifampicin**, għat-trattament ta' **xi infezzjonijiet batterjali bħat-tuberkulożi**
- prodotti li fihom **St John's wort** (*Hypericum perforatum*) (prodott erbali għad-**dipressjoni**)

Din il-medicina mhijiex rakkomandata ma' Rukobia:

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

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

Xi medicini jistghu jaffettwaw il-mod kif jahdem Rukobia

Jew jistghu jagħmluha aktar probabbli li jkollok effetti sekondarji. Rukobia jista' jaffettwa wkoll kif jahdmu xi medicini ohra.

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu xi waħda mill-medicini fil-lista li ġejja:

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

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

Tqala

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

Treddigh

It-treddigh **mhuwix rakkomandat** f'nisa li qed jgħixu bl-HIV għax l-infezzjoni tal-HIV tista' tgħaddi għat-tarbija mill-halib tas-sider

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

Jekk qed tredda', jew qed tahseb biex tredda', għandek **tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek minnufih**.

Sewqan u thaddim ta' magni

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

3. Kif għandek tiehu Rukobia

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

- **Id-doża normali** ta' Rukobia hija ta' pillola waħda ta' 600 mg, darbtejn kuljum.

- **Rukobia ghandu jinbela' shih**, ma' xi likwidu. **Tomghodx, tfarrakx u taqsamx il-pilloli** — jekk tagħmel hekk, hemm il-periklu li l-medicina tista' tiġi rilaxxata f'gismek malajr wisq.
- Tista' tiehu Rukobia **mal-ikel jew minghajru**.

Jekk tiehu Rukobia aktar milli suppost

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

Jekk tinsa tiehu Rukobia

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

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

Jekk tieqaf tiehu Rukobia

Tiqafx tiehu Rukobia minghajr ma tiċċekkja mat-tabib tiegħek.

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

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

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

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

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

- infezzjonijiet antiki moħbija jerġgħu jorġu hekk kif il-ġisem jiġġieled kontriom
- is-sistema immuni tattakka t-tessut tal-ġisem b'saħħtu (*disturbi awtoimmuni*).

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

Is-sintomi jistgħu jinkludu:

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

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

- ➔ **Ghid lit-tabib tieghek immedjatament.** Tihux medicini ohra għall-infezzjoni mingħajr ma tiċċekkja mat-tabib tieghek.

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

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

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

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

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

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

Xi effetti sekondarji jistgħu jidhru biss fit-testijiet tad-demmi tieghek u jistgħu ma jidhru immedjatament wara li tibda tiegħu Rukobia.

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

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

Effetti sekondarji ohra li jistgħu jidhru fit-testijiet tad-demmi

Effetti sekondarji ohra sehhew f'xi persuni iżda l-frekwenza eżatta tagħhom mhijiex magħrufa:

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

Ugħigh u ebusija fil-ġogi u problemi fl-ghadam

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

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

Sinjali ta' osteonekrozi jinkludu:

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

Jekk tinnota xi wieħed minn dawn is-sintomi:

→ **Għid lit-tabib tiegħek.**

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen Rukobia

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

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

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

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Rukobia

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

Kif jidher Rukobia u l-kontenut tal-pakkett

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

Kull pakkett fih flixkun wiehed jew tliet fliexken, kull wiehed fih 60 pillola li jerhu l-medicina bil-mod.

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

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

Il-Manifattur

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

Sverige

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

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

Sorsi ohra ta' informazzjoni

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