

## **ANEXO I**

### **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rukobia 600 mg comprimidos de libertação prolongada

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada comprimido de libertação prolongada contém fostemsavir trometamina equivalente a 600 mg de fostemsavir.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Comprimido de libertação prolongada

Comprimidos beges, ovais, biconvexos, com aproximadamente 19 mm de comprimento, 10 mm de largura e 8 mm de espessura, com a marcação “SV 1V7” numa das faces.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Rukobia é indicado, em associação com outros antirretrovíricos, para o tratamento de adultos com infeção por VIH-1 multirresistente para os quais não é possível, de outra forma, criar um regime antivírico supressivo (ver secções 4.4 e 5.1).

### **4.2 Posologia e modo de administração**

Rukobia deve ser prescrito por médicos experientes no controlo da infeção por VIH.

#### Posologia

A dose recomendada é de 600 mg de fostemsavir duas vezes por dia.

#### *Doses esquecidas*

Se o doente falhar uma dose de fostemsavir, o doente deve tomar a dose esquecida assim que se lembrar, a não ser que esteja quase na hora da próxima dose. Nesse caso, o doente deve omitir as doses esquecidas e a dose seguinte deve ser tomada de acordo com o esquema habitual. O doente não deve tomar uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

#### *Idosos*

Não é necessário ajuste da dose (ver secções 4.4 e 5.2).

#### *Compromisso renal*

Não é necessário ajuste da dose nos doentes com compromisso renal ou sujeitos a hemodiálise (ver secção 5.2).

#### *Compromisso hepático*

Não é necessário ajuste da dose nos doentes com compromisso hepático (ver secção 5.2).

#### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de Rukobia em crianças e adolescentes com menos de 18 anos não foram ainda estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos na secção 5.2, mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

#### Modo de administração

Via oral.

Fostemsavir pode ser tomado com ou sem alimentos (ver secção 5.2). Deve engolir-se o comprimido de libertação prolongada inteiro com água e este não deve ser mastigado, esmagado ou partido.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Coadministração com indutores potentes do CYP3A incluindo, entre outros: carbamazepina, fenitoína, mitotano, enzalutamida, rifampicina e hipericão (ver secção 4.5).

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Síndrome de reconstituição imunológica inflamatória

Em doentes infetados por VIH com imunodeficiência grave à data da instituição da terapêutica antirretrovírica (TAR) poderá ocorrer uma reação inflamatória a infeções oportunistas assintomáticas ou residuais e causar condições clínicas graves ou agravamento dos sintomas. Tipicamente, estas reações foram observadas durante as primeiras semanas ou meses após início da TAR. São exemplos relevantes a retinite por citomegalovírus, as infeções micobacterianas generalizadas e/ou focais e a pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (anteriormente *P. carinii*). Quaisquer sintomas de inflamação devem ser imediatamente avaliados e quando necessário, instituído o tratamento. Também foi notificada a ocorrência de doenças autoimunes (tais como doença de Graves, hepatite autoimune, polimiosite e síndrome de Guillian-Barré) no contexto da reconstituição imunológica, no entanto, o tempo de início descrito é mais variável, podendo ocorrer muitos meses após o início do tratamento, bem como ter, por vezes, uma apresentação atípica.

#### Prolongamento do intervalo QTc

Demonstrou-se que uma dose supraterapêutica (a uma  $C_{max}$  cerca de 4,2 vezes superior à dose terapêutica) de fostemsavir prolongou significativamente o intervalo QTc do eletrocardiograma (ver secção 5.1). Deve utilizar-se fostemsavir com precaução em doentes com antecedentes de prolongamento do intervalo QT quando administrado concomitantemente com um medicamento com um risco conhecido de Torsade de Pointes (por exemplo, amiodarona, disopiramida, ibutilida, procainamida, quinidina ou sotalol) ou em doentes com doença cardíaca pré-existente relevante. Os doentes idosos poderão estar mais suscetíveis ao prolongamento do intervalo QT induzido por medicamentos.

#### Doentes com coinfeção pelo vírus da hepatite B ou C

Recomenda-se a monitorização das análises hepáticas em doentes com coinfeção por hepatite B ou C. Os doentes com hepatite B ou C crónica e tratados com terapêutica antirretrovírica combinada apresentam um risco acrescido de reações adversas hepáticas graves e potencialmente fatais. Em caso de terapêutica antivírica concomitante para hepatite B ou C, consultar também as informações do produto relevantes para estes medicamentos.

#### Infeções oportunistas

Os doentes devem ser alertados de que o fostemsavir, ou qualquer outra terapêutica antirretrovírica, não é uma cura para a infeção por VIH e que podem continuar a desenvolver infeções oportunistas e

outras complicações da infeção por VIH. Por esse motivo, os doentes devem manter-se sob cuidadosa observação clínica por médicos experientes no tratamento destas doenças associadas ao VIH.

### Osteonecrose

Foram notificados casos de osteonecrose em doentes com doença por VIH avançada e/ou exposição prolongada a terapêutica antirretrovírica combinada (TARC), apesar da etiologia ser considerada multifatorial (incluindo a utilização de corticosteroides, bifosfonatos, consumo de álcool, imunossupressão grave, um índice de massa corporal elevado). Os doentes devem ser alertados para procurar aconselhamento médico caso sintam mal-estar e dor articular, rigidez articular ou dificuldade de movimentos.

### Intervalo restrito da atividade antiviral

Os dados *in vitro* indicam que a atividade antiviral de temsavir é restrita às estirpes do Grupo M de VIH-1. Rukobia não deve ser utilizado para tratar infeções devido a estirpes de VIH-1 que não sejam as do Grupo M (ver secção 5.1).

Dentro do Grupo M de VIH-1, existe atividade antiviral consideravelmente reduzida contra o vírus CRF01\_AE. Os dados disponíveis indicam que este subtipo tem uma resistência natural ao temsavir (ver secção 5.1). Recomenda-se que Rukobia não seja utilizado para tratar infeções devido a estirpes do subtipo CRF01\_AE do Grupo M de VIH-1.

### Interações medicamentosas

Não se recomenda a administração concomitante de fostemsavir com elbasvir/grazoprevir, uma vez que concentrações aumentadas de grazoprevir podem aumentar o risco de elevação de ALT (ver secção 4.5)

Recomenda-se a modificação e/ou titulação cuidadosa da dose de determinadas estatinas que são substratos de OATP1B1/3 ou BCRP (rosuvastatina, atorvastatina, pitavastatina, simvastatina e fluvastatina) quando administradas concomitantemente com fostemsavir (ver secção 4.5).

Quando fostemsavir foi administrado concomitantemente com contraceptivos orais, o temsavir aumentou as concentrações de etinilestradiol. As doses de terapêuticas à base de estrogénio, incluindo contraceptivos orais, não devem conter mais do que 30 µg de etinilestradiol por dia, em doentes que estejam a receber fostemsavir (ver secção 4.5). Além disso, recomenda-se precaução especialmente em doentes com fatores de risco adicionais para acontecimentos tromboembólicos.

Quando fostemsavir é administrado concomitantemente com tenofovir alafenamida (TAF), espera-se que o temsavir aumente os níveis plasmáticos de TAF via inibição de OATP1B1/3 e/ou BCRP. A dose recomendada de TAF é de 10 mg quando administrado concomitantemente com fostemsavir (ver secção 4.5).

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

### Efeitos de outros medicamentos na farmacocinética de temsavir

O temsavir é um substrato da glicoproteína-P (gp-P) e da proteína resistente do cancro da mama (BCRP), mas não dos transportadores aniónicos orgânicos OATP1B1 ou OATP1B3. A sua biotransformação em dois metabolitos circulantes, BMS-646915 e BMS-930644, é mediada, respetivamente, por esterases não identificadas (36,1%) e pela enzima do citocromo P<sub>450</sub> (CYP)3A4 (21,2%).

Quando o fostemsavir foi administrado concomitantemente com o indutor potente do CYP3A, rifampicina, observou-se uma redução significativa nas concentrações plasmáticas do temsavir. Também poderão ocorrer reduções significativas nas concentrações plasmáticas do temsavir quando o

fostemsavir é administrado concomitantemente com outros indutores potentes do CYP3A, o que pode resultar na perda de resposta virológica (ver secção 4.3).

O fostemsavir pode ser concomitantemente administrado com inibidores potentes do CYP3A4, BCRP e/ou gp-P (por exemplo, claritromicina, itraconazol, posaconazol e voriconazol) sem ajustes posológicos com base nos resultados de estudos clínicos de interações medicamentosas com cobicistate e ritonavir.

#### Efeitos de temsavir na farmacocinética de outros medicamentos

*In vitro*, o temsavir inibiu o OATP1B1 e o OATP1B3 ( $IC_{50}$  = 32 e 16  $\mu$ M, respetivamente). Além disso, o temsavir e os seus dois metabolitos (BMS-646915 e BMS-930644) inibiram a BCRP ( $IC_{50}$  = 12, 35 e 3,5 a 6,3  $\mu$ M, respetivamente). Com base nestes dados, é esperado que o temsavir afete a farmacocinética de substâncias ativas que sejam substratos de OATP1B1/3 ou BCRP (por exemplo, rosuvastatina, atorvastatina, simvastatina, pitavastatina e fluvastatina). Desta forma, recomenda-se a modificação e/ou a titulação cuidadosa da dose de determinadas estatinas.

#### Tabela de interações

As interações medicamentosas selecionadas são apresentadas na tabela 1. As recomendações baseiam-se em estudos de interações medicamentosas ou em interações previstas com base na magnitude esperada da interação e do potencial para acontecimentos adversos graves ou perda de eficácia. (Abreviaturas:  $\uparrow$  = Aumento;  $\downarrow$  = diminuição;  $\leftrightarrow$  = sem alterações significativas; AUC = área sobre a concentração *versus* curva de tempo;  $C_{max}$  = concentração máxima observada,  $C_t$  = concentração no final do intervalo entre as doses; \* = Com recurso a comparações entre estudos com dados farmacocinéticos históricos).

**Tabela 1: Interações**

<b>Medicamento concomitante por área terapêutica</b>	<b>Efeito na concentração de temsavir ou no medicamento concomitante</b>	<b>Recomendações relativas à administração concomitante</b>
<b>Fármacos antivíricos VIH-1</b>		
<i>Análogos Não Nucleosídeos Inibidores da Transcriptase Reversa</i>		
Efavirenz (EFV)	Temsavir $\downarrow$ (indução das enzimas do CYP3A) <sup>1</sup>	Esta interação não foi estudada. É esperado que o efavirenz reduza as concentrações plasmáticas de temsavir. Não é necessário ajuste posológico.
Etravirina (ETR) sem inibidores da protease potenciados	Temsavir $\downarrow$ AUC $\downarrow$ 50% $C_{max}$ $\downarrow$ 48% $C_t$ $\downarrow$ 52% (indução das enzimas do CYP3A) <sup>1</sup>  ETR $\leftrightarrow$	A etravirina reduziu as concentrações plasmáticas de temsavir. Não é necessário ajuste posológico de qualquer um dos medicamentos.
Nevirapina (NVP)	Temsavir $\downarrow$ (indução das enzimas do CYP3A) <sup>1</sup>	Esta interação não foi estudada. É esperado que a nevirapina reduza as concentrações plasmáticas de temsavir. Não é necessário ajuste posológico.
<i>Análogos Nucleosídeos Inibidores da Transcriptase Reversa</i>		
Tenofovir disoproxil (TDF)	Temsavir $\leftrightarrow$ AUC $\leftrightarrow$	Não é necessário ajuste posológico de qualquer um dos medicamentos.

	$C_{\max}$ ↓ 1% $C_t$ ↑ 13%  Tenofovir ↑ AUC ↑ 19% $C_{\max}$ ↑ 18% $C_t$ ↑ 28%	
Tenofovir alafenamida (TAF)	TAF ↑ (inibição de OATP1B1/3 e/ou BCRP)	Esta interação não foi estudada. É esperado que o temsavir aumente as concentrações plasmáticas de tenofovir alafenamida. A dose recomendada de TAF é de 10 mg quando administrado concomitantemente com fostemsavir.
<i>Inibidores da protease</i>		
Atazanavir (ATV)/ritonavir (RTV)	Temsavir ↑ AUC ↑ 54% $C_{\max}$ ↑ 68% $C_t$ ↑ 57% (inibição das enzimas do CYP3A e da gp-P) <sup>1</sup>  ATV ↔ RTV ↔	O atazanavir/ritonavir aumentou as concentrações de temsavir. Não é necessário ajuste posológico de qualquer um dos medicamentos.
Darunavir (DRV)/cobicistate	Temsavir ↑ AUC ↑ 97% $C_{\max}$ ↑ 79% $C_t$ ↑ 124% (inibição das enzimas do CYP3A, gp-P e/ou BCRP) <sup>1</sup>	O darunavir/cobicistate aumentou as concentrações plasmáticas de temsavir. Não é necessário ajuste posológico.
Darunavir (DRV)/ritonavir	Temsavir ↑ AUC ↑ 63% $C_{\max}$ ↑ 52% $C_t$ ↑ 88%  DRV ↔ AUC ↓ 6% $C_{\max}$ ↓ 2% $C_t$ ↓ 5%  RTV ↔ AUC ↑ 15% $C_{\max}$ ↔ $C_t$ ↑ 19%	O darunavir/ritonavir aumentou as concentrações plasmáticas de temsavir. Não é necessário ajuste posológico de nenhum medicamento quando coadministrado.
Darunavir (DRV)/ritonavir + Etravirina	Temsavir ↑ AUC ↑ 34% $C_{\max}$ ↑ 53% $C_t$ ↑ 33%  Darunavir ↓ AUC ↓ 6% $C_{\max}$ ↓ 5% $C_t$ ↓ 12%	O darunavir/ritonavir coadministrado com etravirina aumentou as concentrações plasmáticas de temsavir. Não é necessário ajuste posológico de nenhum medicamento quando coadministrado.

	Ritonavir ↑ AUC ↑ 9% C <sub>max</sub> ↑ 14% C <sub>τ</sub> ↑ 7%  Etravirina ↔ AUC ↑ 28% C <sub>max</sub> ↑ 18% C <sub>τ</sub> ↑ 28%	
<i>Potenciador farmacocinético</i>		
Cobicistate (COBI)	Temsavir ↑ AUC ↑ 93% C <sub>max</sub> ↑ 71% C <sub>τ</sub> ↑ 136% (inibição das enzimas do CYP3A, gp-P e/ou BCRP) <sup>1</sup>	O cobicistate aumentou as concentrações plasmáticas de temsavir. Não é necessário ajuste posológico.
Ritonavir	Temsavir ↑ AUC ↑ 45% C <sub>max</sub> ↑ 53% C <sub>τ</sub> ↑ 44% (inibição do CYP3A e gp-P) <sup>1</sup>  RTV ↔	O ritonavir aumentou as concentrações plasmáticas de temsavir. Não é necessário ajuste posológico de qualquer um dos medicamentos.
<i>Outros</i>		
Maraviroc (MVC)	Temsavir ↔ C <sub>max</sub> ↑ 13% AUC ↑ 10% C <sub>τ</sub> ↓ 10%  MVC ↔ AUC ↑ 25% C <sub>max</sub> ↑ 1% C <sub>τ</sub> ↑ 37%	Não é necessário ajuste posológico de qualquer um dos medicamentos.
Raltegravir (RAL)	Temsavir ↔*  RAL ↔*	Não é necessário ajuste posológico de qualquer um dos medicamentos.
<b>Outros medicamentos</b>		
Buprenorfina/naloxona	Buprenorfina ↔ AUC ↑ 30% C <sub>max</sub> ↑ 24%  Norbuprenorfina ↔ AUC ↑ 39% C <sub>max</sub> ↑ 24%	Não é necessário ajuste posológico.
Metadona	Metadona ↔  R-Metadona AUC ↑ 13% C <sub>max</sub> ↑ 15%  S-Metadona AUC ↑ 15% C <sub>max</sub> ↑ 15%	Não é necessário ajuste posológico.

Antagonistas dos Recetores H <sub>2</sub> : Famotidina	Temsavir ↔ AUC ↑ 4% C <sub>max</sub> ↑ 1% C <sub>τ</sub> ↓ 10%	Não é necessário ajuste posológico quando associado com outros medicamentos que aumentam o pH gástrico.
Contracetivos orais: Etinilestradiol (EE)	EE ↑ AUC ↑ 39% C <sub>max</sub> ↑ 40% (inibição das enzimas do CYP e/ou BCRP) <sup>1</sup>	O EE não deve exceder 30 µg por dia. Deve tomar-se precaução, em especial em doentes com fatores de risco adicionais para acontecimentos tromboembólicos (ver secção 4.4).
Acetato de noretindrona (NE)	NE ↔ AUC ↑ 8% C <sub>max</sub> ↑ 8%	Não é necessário ajuste posológico.
Rifabutina	Temsavir ↓ AUC ↓ 30% C <sub>max</sub> ↓ 27% C <sub>τ</sub> ↓ 41% (indução das enzimas do CYP3A) <sup>1</sup>	A rifabutina aumentou as concentrações plasmáticas de temsavir. Não é necessário ajuste posológico.
Rifabutina + Ritonavir	Temsavir ↑ AUC ↑ 66% C <sub>max</sub> ↑ 50% C <sub>τ</sub> ↑ 158%	A rifabutina administrada concomitantemente com ritonavir aumentou as concentrações plasmáticas de temsavir. Não é necessário ajuste posológico.
Rifampicina	Temsavir ↓ AUC ↓ 82% C <sub>max</sub> ↓ 76% (indução das enzimas do CYP3A)	A coadministração de rifampicina poderá conduzir à perda de resposta virológica ao fostemsavir devido às reduções significativas nas concentrações plasmáticas de temsavir causadas pela indução potente do CYP3A4. Desta forma, a utilização concomitante de fostemsavir e rifampicina é contraindicada.  Embora não tenha sido estudada, a utilização concomitante de fostemsavir e outros indutores potentes do CYP3A4 é contraindicada (ver secção 4.3).
Inibidores da HMG-CoA redutase: Rosuvastatina Atorvastatina Pitavastatina Fluvastatina Sinvastatina	Rosuvastatina ↑ AUC ↑ 69% C <sub>max</sub> ↑ 78% (inibição de OATP1B1/3 e/ou BCRP)	A coadministração de fostemsavir aumenta as concentrações plasmáticas de rosuvastatina causadas pela inibição de OATP1B1/3 e/ou BCRP pelo temsavir. Desta forma, deve utilizar-se a dose inicial mais baixa possível de rosuvastatina com monitorização cuidada.
Pravastatina	Pravastatina ↑	Embora não tenha sido estudada, deve utilizar-se a dose inicial mais baixa possível de outras estatinas que sejam substratos de OATP1B1/3 e/ou BCRP com monitorização cuidada de reações adversas associadas a inibidores da HMG-CoA redutase.



		Embora não tenha sido estudada, não são esperados aumentos clinicamente relevantes nas concentrações plasmáticas de pravastatina, uma vez que não se trata de um substrato da BCRP. Não são necessários ajustes posológico.
Antivirico de ação direta contra o Vírus da Hepatite C (AAD do VHC): Elbasvir/Grazoprevir	Grazoprevir ↑ (inibição do OATP1B1/3)	Esta interação não foi estudada. O temsavir poderá aumentar as concentrações plasmáticas de grazoprevir até um ponto clinicamente relevante devido à inibição do OATP1B1/3 pelo temsavir. Não se recomenda a administração concomitante de fostemsavir com elbasvir/grazoprevir, uma vez que as concentrações aumentadas de grazoprevir poderão aumentar o risco de elevação da ALT.
Sofosbuvir Ledipasvir Velpatasvir Voxilaprevir Ombitasvir Paritaprevir Dasabuvir Glecaprevir Pibrentasvir Daclatasvir	ADD do VHC ↑	Embora não tenha sido estudado, o temsavir poderá aumentar as concentrações plasmáticas de outros AAD do VHC. Não é necessário ajuste posológico.

<sup>1</sup>Potencial mecanismo(s) de interações medicamentosas

#### Medicamentos que prolongam o intervalo QT

Não há informações disponíveis sobre o potencial de uma interação farmacodinâmica entre o fostemsavir e medicamentos que prolongam o intervalo QTc do ECG. Contudo, com base num estudo em indivíduos saudáveis no qual uma dose supratrapêutica de fostemsavir prolongou o intervalo QTc, deve utilizar-se fostemsavir com precaução quando administrado concomitantemente com um medicamento com um risco conhecido de Torsade de Pointes (ver secção 4.4).

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de fostemsavir em mulheres grávidas, é limitada (menos de 300 gravidezes expostas) ou inexistente.

Estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva a níveis de exposição ao temsavir dentro do intervalo da dose recomendada em humanos (DRH) (ver secção 5.3). Em ratos fêmea prenhas, o fostemsavir e/ou os seus metabolitos atravessam a placenta e são distribuídos por todos os tecidos fetais.

Como medida de precaução, é preferível evitar utilizar Rukobia durante a gravidez.

##### Amamentação

Recomenda-se que as mulheres que vivem com VIH não amamentem os seus filhos, de forma a evitar a transmissão do VIH.

Desconhece-se se fostemsavir/temsavir são excretados no leite humano. Os dados toxicocinéticos disponíveis em ratos fêmea lactantes mostraram excreção de fostemsavir/temsavir no leite (ver secção 5.3).

#### Fertilidade

Não existem dados sobre os efeitos do fostemsavir na fertilidade humana masculina ou feminina. Estudos em animais indicam que o fostemsavir não produz efeitos sobre a fertilidade masculina ou feminina em doses clinicamente relevantes (ver secção 5.3).

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de fostemsavir sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Os doentes devem ser informados de que foi notificada a ocorrência de cefaleias, tonturas e sonolência durante o tratamento com fostemsavir (ver secção 4.8). Deverá ter-se em conta a situação clínica do doente e o perfil de reações adversas do fostemsavir ao considerar a capacidade do doente para conduzir ou utilizar máquinas.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

##### Resumo do perfil de segurança

A reação adversa mais grave foi a síndrome de reconstituição imunológica inflamatória (ver secção 4.4). As reações adversas mais frequentemente observadas foram diarreia (24%), cefaleias (17%), náuseas (15%), erupção cutânea (12%), dor abdominal (12%) e vômitos (11%).

##### Lista tabelar de reações adversas

As reações adversas identificadas em ensaios clínicos encontram-se listadas na Tabela 2 por classe de sistema de órgãos e frequência. As frequências estão definidas como muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), muito raros ( $< 1/10.000$ ).

**Tabela 2: Lista tabelar de reações adversas**

<b>Classe de Sistema de Órgãos</b>	<b>Frequência<sup>1</sup></b>	<b>Reações Adversas</b>
<b>Doenças do sistema imunitário</b>	Frequentes	Síndrome de reconstituição imunológica inflamatória <sup>2</sup> (ver secção 4.4)
<b>Perturbações do foro psiquiátrico</b>	Frequentes	Insónia
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	Muito frequentes	Cefaleias
	Frequentes	Tonturas, sonolência, disgeusia
<b>Doenças cardíacas</b>	Frequentes	Intervalo QT prolongado do ECG (ver secção 4.4)
<b>Doenças gastrointestinais</b>	Muito frequentes	Diarreia, náuseas, dor abdominal <sup>3</sup> , vómitos
	Frequentes	Dispepsia, flatulência
<b>Afeções hepatobiliares</b>	Frequentes	Transaminases aumentadas <sup>4</sup>
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	Muito frequentes	Erupção cutânea <sup>5</sup>
	Frequentes	Prurido <sup>6</sup>
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>	Frequentes	Mialgia
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>	Frequentes	Fadiga
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>	Frequentes	Creatininemia aumentada, creatinafosfoquinase no sangue aumentada

<sup>1</sup> Calculada com base nos dados de segurança de 570 indivíduos (n=370 do estudo [BRIGHT] de fase III na semana 144 e n=200 do estudo de fase IIb com duração média de 174 semanas).

<sup>2</sup> Inclui resposta inflamatória de reconstituição imunológica do sistema nervoso central e síndrome de reconstituição imunológica inflamatória.

<sup>3</sup> Inclui desconforto abdominal, dor abdominal e dor abdominal superior.

<sup>4</sup> Inclui aumentos na ALT, AST, enzimas hepáticas e transaminases.

<sup>5</sup> Inclui erupção cutânea, erupção eritematosa, erupção cutânea generalizada, erupção cutânea maculosa, erupção cutânea maculopapular, erupção papulosa, erupção pruriginosa e erupção vesiculosa.

<sup>6</sup> Inclui prurido e prurido generalizado.

#### Descrição das reações adversas seleccionadas

##### *Alterações nos parâmetros laboratoriais*

Após o tratamento com fostemsavir, observaram-se aumentos, essencialmente ligeiros ou moderados, na creatinafosfoquinase (CPK). Estas alterações raramente estavam associadas a queixas musculoesqueléticas e não são consideradas clinicamente relevantes.

Ocorreram aumentos clinicamente relevantes na creatinina sérica, sobretudo em doentes com fatores de risco identificáveis de função renal diminuída, incluindo antecedentes médicos pré-existent de

doença renal e/ou medicamentos concomitantes conhecidos por provocar aumentos na creatinina. Não foi estabelecida nenhuma associação causal entre o fostemsavir e a elevação da creatinina sérica.

As elevações assintomáticas na creatinina, creatinafosfoquinase e enzimas hepáticas foram principalmente de grau 1 ou 2 e não exigiram a interrupção do tratamento.

Após o tratamento com fostemsavir, foram observados aumentos na bilirrubina (conjugada) direta. Os casos clinicamente significativos foram pouco frequentes e foram perturbados pela presença de acontecimentos comórbidos graves intercorrentes não relacionados com a administração de medicamentos em estudo (por exemplo, sepsia, colangiocarcinoma ou outras complicações da coinfeção com hepatite viral). Nos restantes relatórios, as elevações dos níveis de bilirrubina direta (sem icterícia clínica) eram normalmente transitórias, ocorreram sem aumentos nas transaminases hepáticas e resolveram-se com a continuação de fostemsavir.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

### **4.9 Sobredosagem**

Não existe tratamento específico para a sobredosagem com fostemsavir. Em caso de sobredosagem, recomenda-se que o doente seja monitorizado para quaisquer sinais ou sintomas de reações adversas e que lhe seja administrado tratamento sintomático apropriado. Devem instituir-se as medidas de suporte padrão, incluindo a monitorização dos sinais vitais e a observação do estado clínico do doente. Como o temsavir tem uma elevada afinidade às proteínas plasmáticas, é improvável que seja significativamente removido por diálise.

Deve proceder-se ao controlo adicional conforme indicado clinicamente ou conforme recomendado pelo Centro de Informação Antivenenos (CIAV).

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Antivíricos para uso sistémico, outros antivíricos, código ATC: J05AX29.

#### Mecanismo de ação

O fostemsavir é um pró-fármaco sem atividade antiviral significativa que é hidrolisado para a substância ativa, temsavir, aquando da clivagem de um grupo de fosfono-oximetil *in vivo* (ver secção 5.2). O temsavir liga-se diretamente à subunidade gp120 na glicoproteína gp160 do invólucro do VIH-1 e inibe seletivamente a interação entre o vírus e o recetor celular CD4, prevenindo, assim, a entrada viral nas, e a infeção das, células hospedeiras.

#### Efeitos farmacodinâmicos

##### *Atividade antivírica em cultura celular*

O temsavir exibiu atividade variável em diferentes subtipos de VIH-1. O valor da IC<sub>50</sub> de temsavir variou entre 0,01 e >2000 nM contra os isolados clínicos dos subtipos A, B, B', C, D, F, G e CRF01\_AE em PBMCs. O temsavir não foi ativo contra o VIH-2. Devido às elevadas frequências do polimorfismo S375H (98%) e S375M/M426L/M434I (100%), o temsavir não é ativo contra o Grupo O e o Grupo N (ver secção 4.4).

Contra um painel de 1337 isolados clínicos testados com o ensaio *PhenoSense Entry*, o valor médio da IC<sub>50</sub> foi de 1,73 nM (intervalo 0,018 a >5000 nM). Os isolados testados incluíram o subtipo B (n=881), C (n=156), F1 (n=48), A (n=43), BF1 (n=29), BF (n=19), A1 (n=17) e CRF01\_AE (n=5). O subtipo CRF01\_AE foi associado a valores de IC<sub>50</sub> mais elevados (5/5 isolados com valores de IC<sub>50</sub> de temsavir >100 nM). O CRF01\_AE é considerado naturalmente resistente ao temsavir com base nos dados disponíveis, devido à presença de polimorfismos nas posições S375H e M475I (ver abaixo).

#### *Atividade antivírica em associação com outros agentes antivirais*

Quando testados com temsavir *in vitro*, não foi observado antagonismo com abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir disoproxil, zidovudina, efavirenz, nevirapina, atazanavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, enfuvirtida, maraviroc, ibalizumab, delavirdina, rilpivirina, darunavir, dolutegravir ou raltegravir. Além disso, os antivíricos sem atividade anti-VIH inerente (entecavir, ribavirina) não têm efeito aparente na atividade do temsavir.

#### *Resistência in vitro*

A passagem serial de estirpes laboratoriais LAI, NL<sub>4-3</sub> ou Bal em concentrações aumentadas de temsavir (TMR) ao longo de 14 a 49 dias resultou em substituições de gp120 em L116, A204, M426, M434 e M475. Foram investigados fenótipos de vírus LAI recombinantes contendo substituições selecionadas por TMR. Adicionalmente, foram avaliados fenótipos de vírus com substituições na posição S375 que foram identificados nas amostras pré-tratamento em estudos clínicos com fostemsavir. Os fenótipos considerados clinicamente relevantes encontram-se tabelados abaixo (Tabela 3).

**Tabela 3: Fenótipos de vírus LAI recombinantes contendo substituições de gp120 clinicamente relevantes**

Substituições	Alteração vs. EC <sub>50</sub> do tipo selvagem	Frequência na base de dados de LANL de 2018 %
Tipo selvagem	1	-
S375H	48	10,71
S375I	17	1,32
S375M	47	1,17
S375N	1	1,96
S375T	1	8,86
S375V	5,5	-
S375Y	>10.000	0,04
M426L	81	5,33
M426V	3,3	0,31
M434I	11	10,19
M434T	15	0,55
M475I	4,8	8,84
M475L	17	0,09
M475V	9,5	0,12

Nota: O fenótipo das substituições em L116 e A204 foi excluído da tabela, uma vez que estas não são consideradas clinicamente relevantes.

O temsavir permaneceu ativo contra vírus independentes de CD4 criados em laboratório.

#### *Resistência Cruzada*

Não há evidência de resistência cruzada a agentes representativos de outras classes antirretrovíricas (ARVs). O temsavir manteve atividade tipo selvagem contra vírus resistentes ao INSTI raltegravir; aos NNRTIs rilpivirina e efavirenz; aos NRTIs abacavir, lamivudina, tenofovir, zidovudina e aos IPs atazanavir e darunavir. Adicionalmente, abacavir, tenofovir, efavirenz, rilpivirina, atazanavir,

darunavir e raltegravir mantiveram a atividade contra vírus mutantes com ação direcionada com suscetibilidade ao temsavir (S375M, M426L ou M426L mais M475I).

Não foi observada resistência cruzada entre temsavir, maraviroc ou enfuvirtida. Temsavir foi ativo contra vírus com resistência à enfuvirtida. Alguns vírus resistentes ao maraviroc, com tropismo para o CCR-5 demonstraram suscetibilidade reduzida ao temsavir, no entanto, não houve correlação absoluta entre a resistência ao maraviroc e a redução de sensibilidade ao temsavir. Maraviroc e enfuvirtida mantiveram a atividade contra invólucros clínicos no estudo de Fase IIa (206267) que tiveram suscetibilidade reduzida ao temsavir e continham S375H, M426L ou M426L mais substituições M475I.

Temsavir foi ativo contra vários vírus resistentes ao ibalizumab. Ibalizumab manteve atividade contra vírus mutantes com ação direcionada que tiveram suscetibilidade reduzida ao temsavir (S375M, M426L ou M426L mais M475I). Foi identificada gp120 HIV-1 E202 como uma substituição emergente rara do tratamento no BRIGHTE que pode reduzir a suscetibilidade ao temsavir, e, dependendo do contexto da sequência do invólucro pode também resultar em suscetibilidade reduzida ao ibalizumab.

#### *Resposta virológica no Dia 8 por genótipo e fenótipo no BRIGHTE*

O efeito dos polimorfismos associados a resistência a gp120 (RAPs) na resposta a monoterapia funcional com fostemsavir no Dia 8 foi avaliado no estudo de Fase III (BRIGHTE [205888]) em indivíduos adultos com elevada experiência em tratamento. A presença de RAPs de gp120 nos locais chave S375, M426, M434 ou M475 foi associada a um declínio global mais baixo no ARN VIH-1 e menos indivíduos atingindo um declínio de  $>0,5 \log_{10}$  no ARN VIH-1 quando comparado com indivíduos sem alterações nestes locais (Tabela 4).

A alteração na suscetibilidade ao temsavir para isolados de indivíduos aquando do rastreio foi altamente variável, alternando entre 0,06 e 6,651. O efeito do fenótipo de fostemsavir do rastreio na resposta de um declínio de  $>0,5 \log_{10}$  no Dia 8 foi avaliado na população ITT-E (Tabela 5). Embora aparente existir uma tendência no sentido de uma resposta clínica reduzida com valores de  $IC_{50}$  TMR mais elevados, esta variável basal falha na previsão fiável de resultados de eficácia na população de uso pretendido.

**Tabela 4: Categoria de Resposta Viroológica no Dia 9 (Coorte Aleatorizada) pela presença de polimorfismos associados a resistência (RAPs) a gp120 na linha de base – População ITT-E**

	n	Coorte Aleatorizada FTR 600 mg BID (N=203) n (%)			
		Categoria de Resposta <sup>a</sup>			Em falta <sup>b</sup>
		>1,0 log <sub>10</sub>	>0,5 a ≤1,0 log <sub>10</sub>	≤0,5 log <sub>10</sub>	
n	203	93	38	64	8
Sequenciado	194				
Sem polimorfismos associados a resistência a gp120 (em locais pré-definidos)	106	54 (51)	25 (24)	24 (23)	3 (3)
Polimorfismos associados a resistência a gp120 pré-definidos (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
1 polimorfismo associado a resistência a gp120	80	31 (39)	12 (15)	34 (43)	3 (4)
2 polimorfismos associados a resistência a gp120	8	5 (63)	0	3 (38)	0

a. Alteração no ARN VIH-1 (log<sub>10</sub> c/ml) desde o Dia 1 ao Dia 8, n (%)

b. Indivíduos com Categoria de Resposta Viroológica no Dia 8 não avaliável devido a ARN VIH-1 em falta do Dia 1 ao Dia 8, n (%)

Nota: S375Y não foi incluída na lista de substituições pré-definidas para análise no estudo de fase III, mas foi posteriormente identificada como um novo polimorfismo e demonstrou reduzir substancialmente a suscetibilidade ao TMR num invólucro de LAI *in vitro*.

RAPs = Polimorfismos associados a resistência

**Tabela 5: Categoria de Resposta Viroológica no Dia 8 (Coorte Aleatorizada) por Fenótipo na linha de base – População ITT-E**

Categoria de Alteração IC <sub>50</sub> de Tamsavir na Linha de Base	Resposta Viroológica no Dia 8 (declínio de >0,5 log <sub>10</sub> no ARN VIH-1 desde o Dia 1 ao Dia 8) n=203
Valor de alteração de IC <sub>50</sub> não comunicado	5/9 (56%)
0-3	96/138 (70%)
>3-10	11/13 (85%)
>10-200	12/23 (52%)
>200	7/20 (35%)

#### *Atividade antivírica contra o subtipo AE*

Dentro do Grupo M do VIH-1, temsavir demonstrou reduzir consideravelmente a atividade antivírica contra isolados do subtipo AE. Não se recomenda a utilização de Rukobia para o tratamento de infecções devido a estirpes do subtipo CRF01\_AE do Grupo M do VIH-1. A genotipagem de vírus do subtipo AE identificou polimorfismos nas posições dos aminoácidos S375H e M475I na gp120, que têm sido associados a uma suscetibilidade reduzida ao fostemsavir. O subtipo AE é um subtipo predominante no Sudoeste Asiático, mas não se encontra frequentemente noutros locais.

Dois indivíduos na Coorte Aleatorizada tinham vírus do subtipo AE na triagem. Um indivíduo (alteração da EC<sub>50</sub> >4,747 vezes e substituições da gp120 em S375H e M475I na linha de base) não respondeu ao fostemsavir no Dia 8. O segundo indivíduo (alteração da EC<sub>50</sub> de 298 vezes e substituição da gp120 em S375N na linha de base) recebeu placebo durante a monoterapia funcional. Ambos os indivíduos tinham ARN VIH <40 cópias/ml na Semana 96 enquanto recebiam fostemsavir mais TBO, que incluía dolutegravir.

#### *Emergência de Resistência in vivo*

A percentagem de indivíduos que apresentaram falência virológica na análise da Semana 96 foi de 25% (69/272) na coorte aleatorizada (Tabela 6). Em geral, 50% (26/52) dos vírus dos indivíduos avaliáveis com falência virológica na Coorte Aleatorizada tinham substituições genotípicas gp120 emergentes do tratamento em 4 locais chave (S375, M426, M434 e M475).

A alteração mediana de EC<sub>50</sub> de temsavir no momento da falência em isolados de indivíduos avaliáveis aleatorizados com substituições da gp120 emergentes nas posições 375, 426, 434 ou 475 (n = 26) foi de 1,755 vezes quando comparada com 3 vezes para isolados sem substituições da gp120 emergentes nestas posições (n = 26).

Dos 25 indivíduos avaliáveis no Corte Aleatorizado com falência virológica e as substituições emergentes S375N e M426L e (menos frequentemente) S375H/M, M434I e M475I, 88% (22/25) tinham um Rácio de Alteração de IC<sub>50</sub> do temsavir de > 3 vezes (Rácio de Alteração é a Alteração IC<sub>50</sub> do temsavir durante o tratamento comparado com a linha de base).

De um modo geral, 21/69 (30%) dos isolados de vírus dos doentes com falência virológica na Coorte Aleatorizada tinham resistência genotípica ou fenotípica a, pelo menos, um fármaco na TBO aquando do rastreio e em 48% (31/64) das falências virológicas com dados pós-basais, os isolados de vírus tinham resistência emergente a, pelo menos, um fármaco na TBO.

Na Coorte Não-aleatorizada, foram observadas falência virológicas em 51% (50/99) na Semana 96 (Tabela 6). Enquanto a proporção de vírus com substituições associadas a resistência a gp120 aquando do rastreio foi semelhante entre os doentes nas Coortes Aleatorizada e Não-aleatorizada, a proporção de isolados de vírus com substituições associadas a resistência a gp120 emergentes aquando da falência foi mais elevada entre os doentes Não-aleatorizados (75% vs. 50%). A alteração mediana de EC<sub>50</sub> do temsavir aquando da falência nos isolados de indivíduos avaliáveis Não-aleatorizados com substituições emergentes nas posições 375, 426, 434 ou 475 (n = 33) foi de 4.216 vezes comparada com 402 vezes para isolados sem substituições nestas posições (n = 11).

Das 32 falências virológicas avaliáveis na Coorte Não-aleatorizada com as substituições emergentes S375N e M426L e (menos frequentemente) S375H/M, M434I e M475I, 91% (29/32) tinha um Rácio de Alteração de IC<sub>50</sub> do temsavir de > 3 vezes.

De um modo geral, 45/50 (90%) dos vírus de doentes com falência virológica na Coorte Não-aleatorizada tinham resistência genotípica ou fenotípica a, pelo menos, um fármaco na TBO aquando do rastreio e em 55% (27/49) das falências virológicas com dados pós-basais, os isolados de vírus tinham resistência emergente a, pelo menos, um fármaco na TBO.



**Tabela 6: Falências Viroológicas no Ensaio BRIGHT E**

	<b>Total de Coorte Aleatorizada</b>	<b>Total de Coorte Não-aleatorizada</b>
Número de falências virológicas	69/272 (25%)	50/99 (51%)
Falências virológicas com dados gp120 disponíveis na linha de base	68/272 (25%)	48/99 (48%)
Com polimorfismos envelopados associados a resistência na linha de base	42/68 (62%)	26/48 (54%)
Falências virológicas com dados gp120 na linha de base	52	44
Com quaisquer substituições envelopadas associadas a resistência emergentes <sup>a</sup>	26/52 (50%)	33/44 (75%)
Com substituições envelopadas associadas a resistência emergentes <sup>b</sup>	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%)
Com Substituições associadas a resistência envelopadas e com um rácio de alteração IC <sub>50</sub> do temsavir de >3 vezes <sup>b,c</sup>	22/52 (42%)	29/44 (66%)
Sem Substituições associadas a resistência envelopadas e com um rácio de alteração IC <sub>50</sub> do temsavir de >3 vezes <sup>c</sup>	3/52 (6%)	2/44 (5%)

EN RAPs = Polimorfismos envelopados associados a resistência; EN RAS = Substituições envelopadas associadas a resistência.

c. Substituições nas posições: S375, M426, M434, M475.

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

e. Rácio de alteração IC<sub>50</sub> do temsavir de >3 vezes está fora da variabilidade habitual observada no ensaio *PhenoSense Entry*.

#### Efeitos no eletrocardiograma

Num estudo QT completo, aleatorizado, controlado com placebo e com ativo, em dupla ocultação, cruzado, 60 indivíduos saudáveis receberam um placebo por via oral, 1.200 mg de fostemsavir uma vez por dia, 2.400 mg de fostemsavir duas vezes por dia e 400 mg de moxifloxacina (controlo ativo) numa sequência aleatória. A administração de 1.200 mg de fostemsavir uma vez por dia não teve um efeito clinicamente significativo no intervalo QTc, dado que a alteração no QTc ajustada ao placebo desde a linha de base no tempo de correspondência médio máximo (limite de confiança superior a 90% bilateral) a partir da linha de base baseada no método de correção de Fridericia foi de 4,3 (6,3) milissegundos (inferior ao limiar clinicamente importante de 10 milissegundos). Contudo, a administração de 2.400 mg de fostemsavir duas vezes por dia durante 7 dias foi associada a um prolongamento clinicamente significativo do intervalo QTc, dado que o tempo de correspondência médio máximo (limite confiança superior a 90% bilateral) da alteração no intervalo QTc ajustada por placebo a partir da linha de base foi de 11,2 (13,3) milissegundos. A administração em estado estacionário de 600 mg de fostemsavir duas vezes por dia resultou numa C<sub>max</sub> média de temsavir cerca de 4,2 vezes inferior à concentração de temsavir prevista para aumentar o intervalo QTcF em 10 milissegundos (ver secção 4.4).

#### Eficácia clínica

A eficácia de fostemsavir em indivíduos adultos infetados com VIH, com elevada experiência em tratamentos, baseia-se em dados do ensaio BRIGHT E (205888) de Fase III, parcialmente aleatorizado, internacional, em dupla ocultação e controlado por placebo, realizado em 371 indivíduos infetados

com VIH, com elevada experiência em tratamentos e com resistência multiclasse. Todos os indivíduos tinham de ter uma carga viral superior ou igual a 400 cópias/ml e  $\leq 2$  classes antirretrovíricas (ARVs) restantes na linha de base, devido a preocupações de resistência, intolerabilidade, contraindicação ou outras preocupações de segurança.

Na Triagem, os indivíduos da Coorte Aleatorizada tinham um mas não mais do que dois ARVs disponíveis e totalmente ativos que poderiam ser combinados como parte de um regime de base eficaz. 272 indivíduos receberam 600 mg de fostemsavir oculto, duas vezes por dia ( $n = 203$ ) ou placebo ( $n = 69$ ), para além do seu regime atual em falência, durante 8 dias de monoterapia funcional. A partir do Dia 8, os indivíduos aleatorizados receberam 600 mg de fostemsavir em regime aberto, duas vezes por dia mais uma terapêutica de base otimizada (TBO). A Coorte Aleatorizada fornece evidências primárias da eficácia do fostemsavir.

Na Coorte Não aleatorizada, 99 indivíduos sem ARVs aprovados, totalmente ativos disponíveis na triagem foram tratados com 600 mg de fostemsavir, em regime aberto, duas vezes por dia, mais TBO a partir do Dia 1. Foi autorizada a utilização de medicamento(s) investigacional(is) como componente(s) da TBO.

**Tabela 7: Resumo das Características Demográficas e Basais no ensaio BRIGHT-E – população ITT-E**

	Coorte Aleatorizada			Coorte não aleatorizada FTR 600 mg BID (N=99)	TOTAL (N=371)
	Placebo <sup>a</sup> (N=69)	FTR 600 mg BID (N=203)	Total (N=272)		
<b>Gênero, n (%)</b>					
Masculino	57 (83)	143 (70)	200 (74)	89 (90)	289 (78)
<b>Idade (anos<sup>b</sup>)</b>					
Mediana	45,0	48,0	48,0	50,0	49,0
≥ 65, n (%)	1(1)	9(4)	10(4)	2(2)	12(3)
<b>Raça, n (%)</b>					
Caucasiana	48 (70)	137 (67)	185 (68)	74 (75)	259 (70)
<b>ARN VIH-1 basal (log<sub>10</sub> c/ml)</b>					
Mediana	4,6	4,7	4,7	4,3	4,6
<b>CD4+ basal (células/mm<sup>3</sup>)</b>					
Mediana	100,0	99,0	99,5	41,0	80,0
<b>CD4+ basal (células/mm<sup>3</sup>), n (%)</b>					
<20	17 (25)	55 (27)	72 (26)	40 (40)	112 (30)
<200	49(71)	150(73)	199(72)	79(79)	278(75)
<b>Antecedentes de SIDA, n (%)<sup>c</sup></b>					
Sim	61 (88)	170 (84)	231 (85)	89 (90)	320 (86)
<b>Número de anos em Tratamento para a Infecção por VIH, n (%)</b>					
>15	40 (58)	142 (69)	182 (67)	80 (81)	262 (70)
<b>Número de Regimes de TAR anteriores (incluindo o regime atual em falência), n (%)</b>					
5 ou mais	57 (83)	169 (83)	226 (83)	90 (91)	316 (85)
<b>Número de agentes totalmente ativos na sua TBO original, n (%)</b>					
0	1 (1)	15 (7)	16 (6)	80 (81)	96 (26)
1	34 (49)	108 (53)	142 (52)	19 (19) <sup>d</sup>	161 (43)
2	34 (49)	80 (39)	114 (42)	0	114 (31)
<b>Número com antecedentes de coinfeção por hepatite B e/ou C</b>					
n (%)	6 (9)	15 (7)	21 (8)	8 (9)	29 (8)

- Os indivíduos aleatorizados para o grupo do placebo receberam 600 mg de fostemsavir BID durante a fase aberta.
- Quando a data de nascimento completa não é fornecida, a idade é imputada.
- Antecedentes de SIDA = Sim se um indivíduo tiver uma contagem de CD4+ limiar <200 células/mm<sup>3</sup> ou se a resposta a “O indivíduo tem SIDA?” no Formulário de Notificação de Casos de Antecedentes de Doenças for “Sim”.
- N=15 (15%) receberam ibalizumab, que era um agente investigacional no início do BRIGHT-E

A análise do objetivo de eficácia primário, baseada na diminuição da média ajustada no ARN VIH-1 desde o Dia 1 ao Dia 8 na Coorte Aleatorizada, demonstrou a superioridade do fostemsavir em relação ao placebo (diminuição de 0,79 vs. 0,17 log<sub>10</sub>, respetivamente; p<0,0001, população com intenção de tratar-exposta [ITT-E]) (Tabela 8).

**Tabela 8: Alteração do ARN VIH-1 plasmático Log<sub>10</sub> (cópias/ml) desde o Dia 1 ao Dia 8 (Coorte Aleatorizada) no ensaio BRIGHTE – população ITT-E**

Tratamento aleatorizado	n	Média ajustada <sup>a</sup> (IC 95%)	Diferença <sup>b</sup> (IC 95%)	Valor p <sup>c</sup>
Placebo	69	-0,166 (-0,326, -0,007)	-	-
600 mg de fostemsavir duas vezes por dia	201 <sup>d</sup>	-0,791 (-0,885, -0,698)	-0,625 (-0,810, -0,441)	<0,0001

a. Média ajustada ARN VIH-1 log<sub>10</sub> no Dia 1.

b. Diferença: Fostemsavir - Placebo.

c. Valor médio de alteração na carga viral desde a linha de base (Fostemsavir = Placebo).

Nota: valor p do Teste de Homogeneidade de Levene de variância de 0,2082.

d. Dois indivíduos (ambos no braço do fostemsavir) que tinham valores de ARN VIH-1 do Dia 1 em falta não foram incluídos na análise.

No Dia 8, 65% (131/203) e 46% (93/203) dos indivíduos no grupo do fostemsavir tiveram uma redução da carga viral desde a linha de base > 0,5 log<sub>10</sub> c/ml e > 1 log<sub>10</sub> c/ml, respetivamente, em comparação com 19% (13/69) e 10% (7/69) dos indivíduos no grupo do placebo, respetivamente. Por análise de subgrupo, os indivíduos aleatorizados tratados com fostemsavir com ARN VIH-1 basal >1.000 c/ml alcançaram uma diminuição mediana na carga viral de 1,02 log<sub>10</sub> c/ml no Dia 8, quando comparados com uma diminuição de 0,00 log<sub>10</sub> c/ml nos indivíduos tratados com placebo oculto.

A alteração mediana no ARN VIH-1 log<sub>10</sub> c/ml entre o Dia 1 e o Dia 8 da monoterapia funcional com FTR foi semelhante nos indivíduos com o vírus de subtipo B e de subtipo não B (F1, BF1 e C). Observou-se uma resposta mediana reduzida no Dia 8 nos subtipos A1 (n=2) e AE (n=1), mas o tamanho da amostra era limitado (Tabela9).

**Tabela 9: Alteração no ARN VIH-1 (log<sub>10</sub> c/ml) desde o Dia 1 ao Dia 8 por subtipo de VIH na linha de base**

Coorte não aleatorizada 600 mg de FTR BID (N=203)								
Alteração no ARN VIH-1 (log <sub>10</sub> c/ml) plasmático desde o Dia 1 até ao Dia 8								
Subtipo de VIH na linha de base	n	Média	DP	Mediana	Q1	Q3	Min.	Max.
n	199 <sup>a</sup>	-0,815	0,7164	-0,877	-1,324	-0,317	-2,70	1,25
B	159 <sup>a</sup>	-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
Outro <sup>b</sup>	7	-0,787	1,0674	-1,082	-1,529	-0,034	-2,11	1,16

Nota: A monoterapia com FTR refere-se à monoterapia funcional na qual FTR é administrado numa terapêutica de base ARV em falência.

a. Número de indivíduos com dados do Dia 1 e do Dia 8 disponíveis

b. Outro inclui (n): Não analisáveis/Não notificáveis (1), G (2); misturas/vírus recombinantes (4).

Os resultados virológicos por Análise *Snapshot* ITT-E nas Semanas 24, 48 e 96 são apresentados nas Tabelas 10 e 11 para a coorte aleatorizada e a coorte não aleatorizada, respetivamente.

**Tabela 10: Resultados virológicos (ARN VIH-1 <40 cópias/ml) nas Semanas 24, 48 e 96 com Fostemsavir (600 mg duas vezes por dia) e Tratamento de Base Otimizado (Coorte Aleatorizada) no ensaio BRIGHTE (população ITT-E, algoritmo *Snapshot*)**

	600 mg de fostemsavir duas vezes por dia		
	Semana 24 (N = 272)	Semana 48 (N = 272)	Semana 96 (N = 272)
<b>ARN VIH-1 &lt;40 cópias/ml</b>	53%	54%	60%
<b>ARN VIH-1 ≥40 cópias/ml</b>	40%	38%	30%
Dados no intervalo não <40 cópias/ml	32%	26%	12%
Descontinuado por falta de eficácia	<1%	2%	4%
Descontinuado por outros motivos embora não suprimido	1%	3%	6%
Alteração no regime de TAR	6%	7%	8%
<b>Sem dados virológicos</b>	7%	8%	10%
<b>Motivos</b>			
Estudo/medicamento em estudo descontinuado devido a acontecimento adverso ou morte	4%	5%	6%
Estudo/medicamento em estudo descontinuado por outros motivos	2%	3%	3%
Dados em falta durante o intervalo, mas em estudo	1%	<1%	2%
<b>ARN VIH-1 &lt;40 cópias/ml por Covariáveis Basais n/N (%)</b>			
<b>Carga viral basal plasmática (cópias/ml)</b>			
<100.000	116/192 (60%)	118/192 (61%)	124/192 (65%)
≥100.000	28/80 (35%)	28/80 (35%)	39/80 (49%)
<b>CD4+ basal (células/ mm<sup>3</sup>)</b>			
<20	23/72 (32%)	25/72 (35%)	33/72 (46%)
20 a <50	12/25 (48%)	12/25 (48%)	14/25 (56%)
50 a <200	59/102 (58%)	59/102 (58%)	62/102 (61%)
≥200	50/73 (68%)	50/73 (68%)	54/73 (74%)
<b>Número de Classes de Antirretrovíricos (ARV) Disponíveis e Totalmente Ativos na TBO inicial</b>			
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%)
<b>Resposta do DTG enquanto componente da TBO</b>			
DTG	129/229 (56%)	127/229 (55%)	146/229 (64%)
DTG (uma vez por dia)	35/58 (60%)	34/58 (59%)	40/58 (69%)
DTG (duas vezes por dia)	94/171 (55%)	93/171 (54%)	106/171 (62%)
Sem DTG	15/43 (35%)	19/43 (44%)	17/43 (40%)
<b>Resposta do DTG e DRV enquanto componente da TBO</b>			
DTG e DRV	68/117 (58%)	60/117 (51%)	75/117 (64%)
Com DTG, sem DRV	61/112 (54%)	67/112 (60%)	71/112 (63%)
Sem DTG, com DRV	5/17 (29%)	8/17 (47%)	8/17 (47%)
Sem DTG, Sem DRV	10/26 (38%)	11/26 (42%)	9/26 (35%)
<b>Gênero</b>			
Masculino	104/200 (52%)	102/200 (51%)	118/200 (59%)
Feminino	40/72 (56%)	44/72 (61%)	45/72 (63%)
<b>Raça</b>			
Caucasiana	90/185 (49%)	92/185 (50%)	103/185 (56%)

Negra ou afroamericana/outras	54/87 (62%)	54/87 (62%)	60/87 (69%)	N =
<b>Idade (anos)</b>				
<50	81/162 (50%)	81/162 (50%)	96/162 (59%)	
≥50	63/110 (57%)	65/110 (59%)	67/110 (61%)	

Número de indivíduos na coorte aleatorizada

TBO = Terapêutica de Base Otimizada. DRV= Darunavir. DTG= Dolutegravir

\* Inclui indivíduos que nunca iniciaram TBO, que foram incorretamente atribuídos à Coorte Aleatorizada ou que tinham um ou mais agentes ARV disponíveis na triagem, mas que não os utilizaram como parte da TBO inicial.

Na Coorte Aleatorizada, foi alcançada uma carga viral <200 cópias/ml de ARN VIH-1 em 68%, 69% e 64% dos indivíduos nas Semanas 24, 48 e 96, respetivamente. Nestes pontos temporais, a proporção de indivíduos com carga viral <400 cópias/ml de ARN VIH-1 correspondeu a 75%, 70% e 64%, respetivamente (ITT-E, algoritmo *Snapshot*). As alterações médias na contagem de células T CD4+ desde a linha de base continuaram a aumentar ao longo do tempo (i.e., 90 células/mm<sup>3</sup> na Semana 24, 139 células/mm<sup>3</sup> na Semana 48 e 205 células/mm<sup>3</sup> na Semana 96). Com base numa subanálise na Coorte Aleatorizada, os indivíduos com as contagens de células T CD4+ basais mais baixas (<20 células/mm<sup>3</sup>) tinham um aumento semelhante da contagem de CD4+ ao longo do tempo em comparação com os indivíduos com uma contagem de células T CD4+ basal superior (>50, >100, >200 células/mm<sup>3</sup>).

**Tabela 11: Resultados Viroológicos (ARN VIH-1 <40 cópias/ml) nas Semanas 24, 48 e 96 com Fostemsavir (600 mg duas vezes por dia) e Tratamento de Base Otimizado (Coorte Não Aleatorizada) no ensaio BRIGHTE (população ITT-E, algoritmo *Snapshot*)**

	600 mg de Fostemsavir duas vezes por dia		
	Semana 24 (N = 99)	Semana 48 (N = 99)	Semana 96 (N = 99)
<b>ARN VIH-1 &lt;40 cópias/ml</b>	37%	38%	37%
<b>ARN VIH-1 ≥40 cópias/ml</b>	55%	53%	43%
Dados no intervalo não <40 cópias/ml	44%	33%	15%
Descontinuado por falta de eficácia	0%	2%	3%
Descontinuado por outros motivos embora não suprimido	2%	3%	6%
Alteração no regime de TAR	8%	14%	19%
<b>Sem dados virológicos</b>	8%	9%	19%
<b>Motivos</b>			
Estudo/medicamento em estudo descontinuado devido a acontecimento adverso ou morte	4%	7%	14%
Estudo/medicamento em estudo descontinuado por outros motivos	0%	2%	4%
Dados em falta durante o intervalo, mas em estudo	4%	0%	1%

Na Coorte Não Aleatorizada (indivíduos sem ARVs aprovados e totalmente ativos disponíveis na Triagem), a proporção de indivíduos com ARN VIH-1 <200 cópias/ml foi de 42%, 43% e 39% e a proporção de indivíduos com ARN VIH-1 <400 cópias/ml foi de 44%, 44% e 40%, nas Semanas 24, 48 e 96, respetivamente (ITT-E, algoritmo *Snapshot*). As alterações médias na contagem de células CD4+ a partir da linha de base aumentaram ao longo do tempo: 41 células/mm<sup>3</sup> na Semana 24, 64 células/mm<sup>3</sup> na Semana 48 e 119 células/mm<sup>3</sup> na Semana 96.

## População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Rukobia em um ou mais subgrupos da população pediátrica na infecção por VIH (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

A farmacocinética de temsavir após a administração de fostemsavir é semelhante em indivíduos saudáveis e indivíduos infetados com VIH-1. Nos indivíduos infetados com VIH-1, a variabilidade entre indivíduos (%CV) na AUC e  $C_{max}$  plasmáticas de temsavir variou entre 20,5 e 63% e a  $C_{\tau}$  variou entre 20 e 165%. A variabilidade entre indivíduos a nível da depuração oral e do volume de distribuição central oral estimada a partir da análise farmacocinética populacional de indivíduos saudáveis a partir de estudos selecionados de Fase I e indivíduos infetados com VIH-1 foi de 43% e 48%, respetivamente.

### Absorção

O fostemsavir é um pró-fármaco metabolizado em temsavir via fosfatase alcalina na superfície luminal do intestino delgado e que não costuma ser detetável no plasma após administração oral. A fração ativa, temsavir, é rapidamente absorvida, com um tempo mediano para concentrações plasmáticas máximas ( $T_{max}$ ) de 2 horas após a dose (em jejum). O temsavir é absorvido ao longo do intestino delgado e cólon ascendente proximal/ceco.

Os parâmetros farmacocinéticos após múltiplas doses orais de 600 mg de fostemsavir duas vezes por dia em indivíduos adultos infetados com VIH-1 são apresentados na Tabela 12.

**Tabela 12: Parâmetros Farmacocinéticos Multidose de Temsavir após administração oral de 600 mg de Fostemsavir duas vezes por dia**

<b>Parâmetros Farmacocinéticos</b>	<b>Média Geométrica (CV%)<sup>a</sup></b>
$C_{max}$ (µg/ml)	1,77 (39,9)
AUC (µg*h/ml)	12,90 (46,4)
$C_{12}$ (µg/ml)	0.478 (81,5)

a. Com base em análises farmacocinéticas populacionais, com ou sem alimentos, em combinação com outros medicamentos antirretrovíricos.

CV = Coeficiente de Variação

A biodisponibilidade absoluta de temsavir foi de 26,9% após administração oral de uma dose única de 600 mg de fostemsavir.

### Efeito dos alimentos

A biodisponibilidade (AUC) de temsavir não foi afetada por uma refeição normal (aproximadamente 423 kcal e 36% de gordura), mas aumentou 81% com uma refeição rica em gorduras (com cerca de 985 kcal e 60% de gordura) e não é considerada clinicamente significativa. Independentemente das calorias e do teor de gordura, os alimentos não tiveram impacto na  $C_{max}$  plasmática do temsavir.

### Distribuição

O temsavir liga-se em aproximadamente 88% às proteínas plasmáticas humanas, com base em dados *in vivo*. Nos humanos, a albumina sérica humana é a principal responsável pela ligação do temsavir às proteínas plasmáticas. Estima-se que o volume de distribuição do temsavir em estado estacionário ( $V_{ss}$ ) após administração intravenosa seja de 29,5 l. O rácio de  $C_{max}$  com radiocarbono no sangue/plasma total foi de aproximadamente 0,74, indicando uma associação mínima de temsavir ou

dos seus metabolitos aos glóbulos vermelhos. A fração livre de temsavir no plasma foi de cerca de 12 a 18% em indivíduos saudáveis, 23% em indivíduos com compromisso hepático grave, 19% em indivíduos com compromisso renal grave e 12% em doentes infetados com VIH-1.

### Biotransformação

*In vivo*, o temsavir é principalmente metabolizado via hidrólise catalisada por esterases (36,1% da dose administrada) e secundariamente por vias oxidativas mediadas por CYP3A4 (21,2% da dose administrada). Outros metabolitos não CYP3A4 são responsáveis por 7,2% da dose administrada. A glucuronidação é uma via metabólica menor (<1% da dose administrada).

O temsavir é extensamente metabolizado, razão pela qual apenas 3% da dose administrada é recuperada na urina e nas fezes humanas. O temsavir é biotransformado em dois metabolitos inativos circulantes predominantes, BMS-646915 (um produto de hidrólise) e BMS-930644 (um produto de N-desalquilação).

### Interações

Não são esperadas interações significativas quando se administra fostemsavir concomitantemente com substratos dos CYP, uridina difosfato glucuronosiltransferase (UGT), gp-P, proteína multirresistente (MRP)2, bomba de exportação de sais biliares (BSEP), polipéptido cotransportador sódio/taurocolato (NTCP), OAT1, OAT3, transportadores de catiões orgânicos (OCT)1 e OCT2, com base em dados *in vitro* e de interações medicamentosas clínicas. Com base nos dados *in vitro*, o temsavir e os seus dois metabolitos (BMS-646915 e BMS-930644) inibiram a proteína de extrusão de toxinas e multifármaco (MATE)1/2K; não é provável que esta interação seja clinicamente significativa.

### Eliminação

O temsavir tem uma semivida terminal de aproximadamente 11 horas. A depuração plasmática do temsavir após administração intravenosa foi de 17,9 l/h e a depuração aparente (CL/F) após administração oral foi de 66,4 l/h. Após administração oral de uma única dose de 300 mg de fostemsavir marcado com <sup>14</sup>C num estudo de balanço de massa em humanos, 51% e 33% da radioatividade foi recuperada na urina e nas fezes, respetivamente. Com base na recolha de bilis limitada neste estudo (3 a 8 horas após a dose), a depuração biliar correspondeu a 5% da dose radioativa, o que sugere que uma fração da excreção fecal deriva da excreção biliar.

### Linearidade/não linearidade

Após administração única e repetida de comprimidos de libertação prolongada de fostemsavir, os aumentos na exposição plasmática ao temsavir ( $C_{max}$  e AUC) pareceram ser proporcionais à dose ou ligeiramente superiores em indivíduos infetados com VIH-1.

### Populações especiais de doentes

#### *População pediátrica*

A farmacocinética de temsavir não foi avaliada em crianças e adolescentes com menos de 18 anos.

#### *Idosos*

A análise farmacocinética populacional de temsavir utilizando dados em adultos infetados com VIH-1 demonstrou que não há efeitos clinicamente relevantes da idade na exposição ao temsavir.

Os dados farmacocinéticos de temsavir em indivíduos com mais de 65 anos são limitados. Os doentes idosos poderão estar mais suscetíveis ao prolongamento do intervalo QT induzido pelo fármaco (ver secção 4.4).

#### *Compromisso renal*



O efeito do compromisso renal na exposição ao temsavir após uma dose única de 600 mg de fostemsavir foi avaliado num estudo aberto em 30 indivíduos adultos com função renal normal, compromisso renal ligeiro, moderado e grave e indivíduos com doença renal terminal sujeitos a hemodiálise (n=6 por grupo). Com base na depuração da creatinina (CLcr) como se segue:  $60 \leq \text{CLcr} \leq 89$  (ligeiro),  $30 \leq \text{CLcr} < 60$  (moderado),  $\text{CLcr} < 30$  (grave e com doença renal terminal sujeitos a hemodiálise) ml/min, não houve nenhum efeito clinicamente relevante do compromisso renal nos parâmetros de exposição farmacocinética ( $C_{\text{max}}$  e AUC) ao temsavir (total e não ligado). A fração não ligada (fu) média de TMR para o grupo do compromisso renal grave foi aproximadamente 58% mais elevado quando comparado com o grupo com função renal normal. A média prevista do modelo de regressão aumenta no TMR plasmático (fração não ligada) e a  $C_{\text{max}}$  e AUC foram  $\leq 15\%$  e para a AUCI  $\leq 30\%$  para os grupos de compromisso renal ligeiro, moderado e grave. A  $C_{\text{max}}$  (ligada e não ligada) foi inferior do que a  $C_{\text{max}}$  limiar de um aumento de aproximadamente 4,2 vezes (7500 ng/ml) estabelecido com base na resposta à exposição ao temsavir. O temsavir não foi rapidamente depurado por hemodiálise, com aproximadamente 12,3% da dose administrada removida durante a sessão de 4 horas de hemodiálise. A hemodiálise iniciada 4 horas após a administração de temsavir foi associada a um aumento médio de 46% na  $C_{\text{max}}$  plasmática total de temsavir e a uma diminuição média de 11% na AUC em relação à farmacocinética sem hemodiálise.

#### *Compromisso hepático*

O efeito do compromisso hepático na exposição ao temsavir após uma dose única de 600 mg de fostemsavir foi avaliada num estudo aberto em 30 indivíduos adultos com compromisso hepático normal (n=12), ligeiro (classificação Child-Pugh A, n=6), moderado (classificação Child-Pugh B, n=6) e grave (classificação Child-Pugh C, n=6). Nos doentes com compromisso hepático ligeiro a grave, a exposição aumentada a  $C_{\text{max}}$  total e não ligada e à AUC foi de 1,2–2,2 vezes. Contudo, os limites superiores do intervalo de confiança bilateral 90% do impacto do compromisso hepático na  $C_{\text{max}}$  plasmática do temsavir total e não ligado são inferiores ao limiar da  $C_{\text{max}}$  de um aumento de 4,2 vezes (7500 ng/ml) estabelecido com base na resposta à exposição ao temsavir (ver secção 5.1– Efeitos no eletrocardiograma).

#### *Género*

As análises farmacocinéticas populacionais indicaram que o género não tem efeitos clinicamente relevantes na exposição ao temsavir. Dos 764 indivíduos incluídos na análise, 216 (28%) eram do sexo feminino.

#### *Raça*

As análises farmacocinéticas populacionais indicaram que a raça não tem efeitos clinicamente relevantes na exposição ao temsavir.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

#### Carcinogénese e mutagénese

Nem o fostemsavir nem o temsavir foram mutagénicos ou clastogénicos utilizando testes *in vitro* em culturas celulares de mamíferos e bactérias e num ensaio de micronúcleos em ratos *in vivo*. O fostemsavir não foi carcinogénico em estudos de longo prazo em murganhos e ratos após a administração por gavagem oral de até 26 e 100 semanas, respetivamente.

#### Toxicidade reprodutiva

Nos ratos, a fertilidade masculina não foi afetada com exposições a TMR até 125 vezes superiores à exposição humana à dose recomendada em humanos apesar da toxicidade testicular e epididimal. A fertilidade feminina e a fase inicial de gestação também não foram afetadas de forma negativa com exposições até 186 vezes superiores à exposição humana à dose recomendada em humanos. Apesar de um estudo de distribuição separado ter demonstrado exposição embriofetal em ratos prenhes com a administração oral de  $^{14}\text{C}$ -FTR, não se verificou haver efeitos no desenvolvimento embriofetal nestes espécies com exposições até 200 superiores à exposição humana com a dose recomendada em

humanos. Nos coelhos, o desenvolvimento embriofetal também não foi afetado com exposições até 30 vezes superiores à exposição humana com a dose recomendada em humanos. O desenvolvimento pré e pós-natal, incluindo o alcance da puberdade e da memória de aprendizagem nas crias, não foi influenciado nos ratos com exposições até 50 vezes superiores à exposição humana com a dose recomendada em humanos. A exposições maternas até 130 vezes superiores à AUC humana com a dose recomendada em humanos, verificou-se uma redução da viabilidade pós-natal provavelmente devida ao aumento de exposição lactacional ao TMR nas crias. O TMR está presente no leite de ratos lactantes e no sangue das crias de rato expostas através da lactação.

#### Toxicidade de dose repetida

O fostemsavir foi avaliado em estudos de toxicidade de dose repetida em ratos (até 26 semanas) e em cães (até 39 semanas). Estudos de telemetria cardiovascular indicaram que tanto o FTR como o TMR prolongaram minimamente o intervalo QT em cães (cerca de 8 a 18 ms) com concentrações plasmáticas de TMR  $>2 \times$  a  $C_{\max}$  com a dose recomendada em humanos. Os principais resultados foram toxicidade testicular (degeneração do epitélio seminífero, diminuições na motilidade do esperma e alterações morfológicas do esperma), toxicidade renal (diminuições no pH da urina, dilatação tubular renal, aumento do peso dos rins e do volume de urina), toxicidade suprarrenal (angiectasia, aumento do peso e tamanho glandular) e toxicidade hepática (depósitos de pigmento biliar canalicular hepático e de depósitos do pigmento lipofuscina nas células de Kupffer). Estes resultados apenas foram observados em ratos (a exposições sistêmicas  $\geq 30$  vezes a exposição clínica humana de 600 mg duas vezes por dia com base na AUC), exceto a toxicidade hepática notificada em cães (a múltiplos de exposição  $\geq 3$ ). A maioria destes efeitos foram dependentes da duração e reversíveis após a cessação do tratamento.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Núcleo do comprimido

Hidroxipropilcelulose  
Hipromelose  
Sílica coloidal anidra  
Estearato de magnésio

#### Revestimento do comprimido

Álcool (poli)vinílico  
Dióxido de titânio (E171)  
Macrogol 3350  
Talco  
Óxido de ferro amarelo (E172)  
Óxido de ferro vermelho (E172)

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos.

#### **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

#### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Frascos brancos de polietileno de alta densidade (PEAD) com sistema de fecho resistente à abertura por crianças em polipropileno que incluem um selo de indução térmica com face em polietileno. Cada embalagem contém um ou três frascos, cada com 60 comprimidos de libertação prolongada.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

### **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

### **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/20/1518/001

EU/1/20/1518/002

### **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 04 fevereiro 2021

Data da última renovação:

### **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(EIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

#### **A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(EIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(eis) pela libertação do lote

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

#### **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

#### **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- **Relatórios Periódicos de Segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

#### **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**ANEXO III**

**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rukobia 600 mg comprimidos de libertação prolongada  
fostemsavir

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido de libertação prolongada contém fostemsavir trometamina equivalente a 600 mg de fostemsavir.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido de libertação prolongada  
60 comprimidos de libertação prolongada  
180 (3 frascos de 60) comprimidos de libertação prolongada

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO****10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**



**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

rukobia

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO****RÓTULO DO FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rukobia 600 mg comprimidos de liberação prolongada  
fostemsavir

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido de liberação prolongada contém fostemsavir trometamina equivalente a 600 mg de fostemsavir.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

60 comprimidos de liberação prolongada

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO****10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

<b>11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO</b>
---

ViiV Healthcare BV

<b>12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO</b>
--

EU/1/20/1518/001

EU/1/20/1518/002

<b>13. NÚMERO DO LOTE</b>
---------------------------

Lot

<b>14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO</b>
---

<b>15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO</b>
-------------------------------------

<b>16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE</b>
----------------------------------

<b>17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D</b>
--

<b>18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA</b>
--

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o doente

### Rukobia 600 mg comprimidos de libertação prolongada fostemsavir

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### O que contém este folheto

1. O que é Rukobia e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Rukobia
3. Como tomar Rukobia
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### 1. O que é Rukobia e para que é utilizado

Rukobia contém fostemsavir e é um tipo de medicamento para o VIH (antirretrovírico) conhecido como *inibidor de ligação* (IL). Funciona ligando-se ao vírus e impedindo-o depois de entrar nas suas células sanguíneas.

Rukobia é utilizado com outros medicamentos antirretrovíricos (*terapêutica de associação*) para tratar a infeção por VIH em adultos com opções de tratamento limitadas (quando outros medicamentos antirretrovíricos não são suficientemente eficazes ou não são adequados).

Rukobia não cura a infeção por VIH; reduz a quantidade de vírus no seu organismo e mantém-na baixa. Como o VIH reduz o número de células CD4 no seu organismo, manter níveis baixos de VIH aumenta, ao mesmo tempo, a contagem de células CD4 no seu sangue. As células CD4 são um tipo de glóbulos brancos que são importantes para ajudar o seu organismo a combater infeções.

#### 2. O que precisa de saber antes de tomar Rukobia

##### Não tome Rukobia

- se tem **alergia ao fostemsavir** ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na Secção 6)
- se estiver a tomar qualquer um destes medicamentos:
  - **carbamazepina** ou **fenitoína** (utilizados para o tratamento da **epilepsia** e para a prevenção de convulsões (ataques))
  - **mitotano** (para o tratamento de vários tipos de **cancro**)
  - **enzalutamida** (para o tratamento do **cancro da próstata**)

- **rifampicina** (para o tratamento de algumas **infecções bacterianas**, tais como a **tuberculose**)
- medicamentos que contenham **hipericão** (*Hypericum perforatum*) (um produto à base de plantas para a **depressão**).

➔ **Se pensa que algumas destas situações se aplica a si, não tome Rukobia** até que tenha verificado com o seu médico.

### **Advertências e precauções**

#### **Situações a que tem de estar atento**

Algumas pessoas que tomam medicamentos para infeções por VIH desenvolvem outras situações que podem ser graves. Estas incluem:

- infeções e inflamação
- dores nas articulações, rigidez e problemas nos ossos

Tem de conhecer sinais e sintomas importantes a que tem de estar atento enquanto estiver a tomar Rukobia.

➔ Veja a Secção 4 deste folheto.

#### **Antes de tomar Rukobia, o seu médico precisa de saber**

- se tem ou já teve um **problema cardíaco** ou se verificar alterações anormais no seu batimento cardíaco (como batimentos demasiado rápidos ou demasiado lentos). Rukobia pode afetar o ritmo cardíaco.
- se tem ou já teve uma **doença no fígado**, incluindo hepatite B ou hepatite C.

➔ **Fale com o seu médico** se estas situações se aplicam a si. Enquanto estiver a tomar os seus medicamentos, poderá necessitar de exames de rotina adicionais, incluindo análises ao sangue.

#### **Irá precisar de análises ao sangue regulares**

Enquanto estiver a tomar Rukobia, o seu médico pedir-lhe-á que faça análises ao sangue para medir a quantidade de VIH no seu sangue e verificar a ocorrência de efeitos indesejáveis. Pode encontrar mais informações sobre estes efeitos indesejáveis na **Secção 4** deste folheto.

#### **Contacte regularmente o seu médico**

Rukobia ajuda a controlar a sua situação, mas não cura a infeção por VIH. Tem de o continuar a tomar todos os dias para impedir que a sua doença piore. Como Rukobia não cura a infeção por VIH, poderá mesmo assim desenvolver outras infeções e doenças associadas à infeção por VIH.

➔ **Mantenha o contacto com o seu médico e não pare de tomar Rukobia** sem o aconselhamento do seu médico.

#### **Crianças e adolescentes**

Rukobia não é recomendado para pessoas com menos de 18 anos, dado não ter sido estudado nesta faixa etária.

#### **Outros medicamentos e Rukobia**

**Informe o seu médico ou farmacêutico** se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

#### **Não se deve tomar Rukobia com alguns medicamentos**

Não tome Rukobia se estiver a tomar qualquer um destes medicamentos:

- **carbamazepina** ou **fenitoína** para o tratamento da **epilepsia** e para a prevenção de convulsões

- **mitotano** para o tratamento de vários tipos de **cancro**
- **enzalutamida** para o tratamento do **cancro da próstata**
- **rifampicina** para o tratamento de algumas **infecções bacterianas**, tais como a **tuberculose**
- produtos que contenham **hipericão** (*Hypericum perforatum*) (um produto à base de plantas).

**Não se recomenda a toma de Rukobia com o seguinte medicamento:**

- elbasvir/grazoprevir para o tratamento da **infecção hepatite C**.

➔ **Informe o seu médico ou farmacêutico** se estiver a ser tratado com este medicamento.

**Alguns medicamentos podem afetar a forma como Rukobia funciona**

Os podem aumentar a probabilidade de ter efeitos indesejáveis. Rukobia também pode afetar a forma como outros medicamentos funcionam.

**Informe o seu médico** se estiver a tomar algum dos medicamentos da lista que se segue:

- amiodarona, disopiramida, ibutilida, procainamida, quinidina ou sotalol, utilizados para o tratamento de **doenças cardíacas**
- **estatinas** (atorvastatina, fluvastatina, pitavastatina, rosuvastatina ou simvastatina), utilizadas para **baixar os níveis de colesterol**
- etinilestradiol, utilizado como **contracetivo**
- tenofovir alafenamida, utilizado como **antivírico**.

➔ **Informe o seu médico ou farmacêutico** se estiver a tomar algum destes medicamentos. O seu médico poderá decidir ajustar a sua dose ou decidir que precisa de fazer mais exames.

### **Gravidez**

Se está **grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, não tome Rukobia** sem falar com o seu médico. **O seu médico** discutirá o benefício e o risco para o seu bebé associados à toma de Rukobia durante a gravidez.

### **Amamentação**

A amamentação **não é recomendada** em mulheres que vivem com VIH, uma vez que a infeção por VIH pode ser transmitida ao bebé através do leite materno.

**Desconhece-se** se os componentes de Rukobia podem passar para o leite materno e prejudicar o seu bebé. Se estiver a amamentar ou a pensar em amamentar, deve **falar com o seu médico o mais rapidamente possível**.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Rukobia pode provocar-lhe tonturas e outros efeitos indesejáveis que o tornam menos alerta. Não conduza nem utilize máquinas a menos que tenha a certeza de que não é afetado.

## **3. Como tomar Rukobia**

**Tome Rukobia exatamente como indicado pelo seu médico.** Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

- A **dose habitual** de Rukobia é um comprimido de 600 mg, duas vezes por dia.

- **Rukobia deve ser engolido inteiro** com algum líquido. **Não mastigue, esmague ou divida os comprimidos** — se o fizer, existe o risco do medicamento ser libertado para o seu organismo demasiado rápido.
- Pode tomar Rukobia **com ou sem alimentos**.

### Se tomar mais Rukobia do que deveria

Se tomar demasiados comprimidos de Rukobia, **contacte o seu médico ou farmacêutico**. Se for possível, mostre-lhes a embalagem de Rukobia.

### Caso se tenha esquecido de tomar Rukobia

Tome-o assim que se lembrar. Contudo, se estiver na altura da sua próxima dose, não tome a dose esquecida e retome o esquema habitual. **Não tome uma dose a dobrar** para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Caso tenha dúvidas, **fale com o seu médico ou farmacêutico**.

### Se parar de tomar Rukobia

Não pare de tomar Rukobia sem falar com o seu médico.

Para controlar a sua infeção por VIH e impedir que a doença piore, tome Rukobia durante o tempo que o seu médico recomendar. Não pare a não ser que o seu médico lhe diga para o fazer.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

## 4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas, **pelo que é muito importante que fale com o seu médico sobre quaisquer alterações na sua saúde**.

**Os sintomas de infeção e inflamação são frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas).

As pessoas com infeção por VIH avançada (SIDA) têm sistemas imunitários fracos e são mais suscetíveis ao desenvolvimento de infeções graves (*infeções oportunistas*). Quando começam o tratamento, o sistema imunitário fica mais forte, pelo que o organismo começa a combater infeções.

Poderão surgir sintomas de infeção e inflamação causadas por:

- infeções antigas, ocultas que se manifestam novamente à medida que o organismo as combate
- o sistema imunitário cometer o erro de atacar tecidos corporais saudáveis (*doenças autoimunes*).

Os sintomas de doenças autoimunes poderão surgir muitos meses após começar a tomar o medicamento para tratar a sua infeção por VIH.

Os sintomas podem incluir:

- **fraqueza** e/ou **dor muscular**
- **dores** ou **inchaço nas articulações**
- **fraqueza** que começa nas mãos e nos pés e se alastra em direção ao tronco
- **palpitações** ou **tremores**
- **agitação e movimentos excessivos** (*hiperatividade*).

**Se apresentar sintomas de infeção e inflamação** ou se verificar a existência de algum dos sintomas acima mencionados:



- ➔ **Informe imediatamente o seu médico.** Não tome outros medicamentos para o tratamento da infecção sem falar com o seu médico.

**Efeitos indesejáveis muito frequentes (poderão afetar mais de 1 em 10 pessoas):**

- sensação de enjojo (*náuseas*)
- diarreia
- enjoos (*vômitos*)
- dores de estômago (*dor abdominal*)
- dores de cabeça
- erupção na pele.

- ➔ Se tiver efeitos indesejáveis, **fale com o seu médico.**

**Efeitos indesejáveis frequentes (poderão afetar até 1 em 10 pessoas):**

- indigestão (*dispepsia*)
- falta de energia (*fadiga*)
- perturbação no ritmo cardíaco observada no ECG (*prolongamento do intervalo QT*)
- dores musculares (*mialgia*)
- sensação de estar com sono (*sonolência*)
- tonturas
- perturbação do paladar (*disgeusia*)
- gases
- dificuldades em dormir (*insónia*)
- comichão (*prurido*).

- ➔ Se tiver efeitos indesejáveis, **fale com o seu médico.**

Alguns efeitos indesejáveis apenas poderão ser detetados nas análises ao sangue e poderão não aparecer imediatamente após começar a tomar Rukobia.

Os efeitos indesejáveis frequentes que poderão aparecer nas análises ao sangue são:

- aumento nas enzimas produzidas nos músculos (creatina fosfoquinase, um indicador de danos musculares)
- aumento na creatinina, um indicador do funcionamento dos rins
- aumento nas enzimas produzidas no fígado (transaminases), um indicador de danos no fígado.

**Outros efeitos indesejáveis que poderão aparecer nas análises ao sangue**

Algumas pessoas apresentaram outros efeitos indesejáveis, mas desconhece-se a sua frequência exata:

- aumento da bilirrubina (uma substância produzida no fígado) no sangue.

### **Dor nas articulações, rigidez e problemas nos ossos**

Algumas pessoas a tomar terapêutica combinada para o VIH desenvolvem uma doença chamada *osteonecrose*. Com esta doença, parte do tecido ósseo morre devido à diminuição do fornecimento de sangue ao osso. As pessoas estão mais predispostas a ter esta doença:

- se estiverem a tomar terapêutica combinada há muito tempo
- se estiverem também a tomar medicamentos anti-inflamatórios chamados corticosteroides
- se consomem álcool
- se o seu sistema imunitário estiver muito debilitado
- se tiverem excesso de peso.

### **Os sinais de osteonecrose incluem:**

- rigidez nas articulações;
- moinhas e dores nas articulações (especialmente na anca, joelho ou ombro)
- dificuldade em movimentar-se.

Se notar qualquer um destes sintomas:

→ **Informe o seu médico.**

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Rukobia**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

Não tome Rukobia após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no frasco, após EXP.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Rukobia**

- A substância ativa é o fostemsavir. Cada comprimido contém fostemsavir trometamina equivalente a 600 mg de fostemsavir.
- Os outros componentes são hidroxipropilcelulose, hipromelose, sílica anidra coloidal, estearato de magnésio, álcool (poli)vinílico, dióxido de titânio (E171), macrogol 3350, talco, óxido de ferro amarelo (E172), óxido de ferro vermelho (E172).

### **Qual o aspeto de Rukobia e conteúdo da embalagem**

Rukobia 600 mg comprimidos de libertação prolongada são comprimidos beges, ovais, biconvexos, com cerca de 19 mm de comprimento, 10 mm de largura e 8 mm de espessura e com a marcação “SV 1V7” numa das faces.

Cada embalagem contém um ou três frascos, cada com 60 comprimidos de libertação prolongada.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

**Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

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

**Fabricante**

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**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

**Österreich**

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

**Espanha**

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.  
Tel: + 34 900 923 051  
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

**Polska**

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

**Portugal**

VIIIVHIV HEALTHCARE, UNIPessoal, LDA  
Tel: + 351 21 094 08 01  
viiiv.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

**Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}.**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.