

## **ANEXO I**

### **FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Rukobia 600 mg comprimidos de liberación prolongada

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada comprimido de liberación prolongada contiene fostemsavir trometamina equivalente a 600 mg de fostemsavir.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimido de liberación prolongada

Comprimidos recubiertos con película ovalados, biconvexos, de color beige de aproximadamente 19 mm de largo, 10 mm de ancho y 8 mm de grosor, y grabados con 'SV 1V7' en una cara.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Rukobia, en combinación con otros antirretrovirales, está indicado para el tratamiento de adultos infectados por el VIH-1 multiresistente para quienes, de otro modo, no es posible establecer un tratamiento antirretroviral supresor (ver las secciones 4.4 y 5.1).

### **4.2 Posología y forma de administración**

Rukobia debe ser prescrito por médicos con experiencia en el tratamiento de la infección por el VIH.

#### Posología

La dosis recomendada es de 600 mg de fostemsavir dos veces al día.

#### *Dosis olvidadas*

Si el paciente olvida una dosis de fostemsavir, debe tomar la dosis olvidada tan pronto como se acuerde, a menos que sea casi la hora de la siguiente dosis. En este caso, se debe omitir la dosis olvidada y tomar la siguiente dosis de acuerdo con el horario habitual. El paciente no debe tomar una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

#### *Edad avanzada*

No se requiere un ajuste de dosis (ver las secciones 4.4 y 5.2).

#### *Insuficiencia renal*

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal o en hemodiálisis (ver sección 5.2).

#### *Insuficiencia hepática*

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

### *Población pediátrica*

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de fostemsavir en niños y adolescentes menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles se describen en la sección 5.2, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

### Forma de administración

Vía oral.

Fostemsavir se puede tomar con o sin alimentos (ver sección 5.2). El comprimido de liberación prolongada se debe tragar entero con agua, y no se debe masticar, triturar ni partir.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Administración conjunta con inductores potentes del CYP3A entre los que se incluyen, pero no limitados a: carbamazepina, fenitoína, mitotano, enzalutamida, rifampicina y hierba de San Juan (ver sección 4.5).

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune

En pacientes infectados por el VIH con una inmunodeficiencia grave en el momento de iniciar el tratamiento antirretroviral (TAR), puede aparecer una reacción inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar cuadros clínicos graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente, estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después de iniciar el TAR. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son: retinitis por citomegalovirus, infecciones generalizadas y/o localizadas por micobacterias y neumonía causada por *Pneumocystis jirovecii* (anteriormente *P. carinii*). Se debe evaluar sin demora cualquier síntoma inflamatorio de inmediato e instaurar un tratamiento cuando sea necesario. También se ha notificado la aparición de trastornos autoinmunes (como por ejemplo la enfermedad de Graves, hepatitis autoinmune, polimiositis y síndrome de Guillain-Barré) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden aparecer muchos meses después del inicio del tratamiento y en ocasiones puede tener una presentación atípica.

#### Prolongación del QTc

Se ha demostrado que una dosis supra terapéutica (a una  $C_{m\acute{a}x}$  de aproximadamente 4,2 veces la dosis terapéutica) de fostemsavir prolonga significativamente el intervalo QTc del electrocardiograma (ver sección 5.1). Fostemsavir se debe usar con precaución en pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT, cuando se administra junto con un medicamento con un riesgo conocido de Torsade de Pointes (por ejemplo, amiodarona, disopiramida, ibutilida, procainamida, quinidina o sotalol) o en pacientes con una enfermedad cardíaca preexistente relevante. Los pacientes de edad avanzada pueden ser más susceptibles a la prolongación del intervalo QTc inducida por medicamentos.

#### Pacientes con coinfección por el virus de la hepatitis B o C

Se recomienda monitorizar la bioquímica hepática en pacientes con coinfección de hepatitis B y/o C. Los pacientes con hepatitis B o C crónica y con tratamiento antirretroviral combinado tienen un mayor riesgo de sufrir reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales. En caso de iniciar un tratamiento antiviral concomitante para la hepatitis B o C, por favor, consulte también la información relevante en la ficha técnica de estos medicamentos.

### Infecciones oportunistas

Se debe advertir a los pacientes de que fostemsavir o cualquier otro medicamento antirretroviral no cura la infección por el VIH y que todavía pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por el VIH. Por lo tanto, los pacientes deben permanecer bajo estrecha observación clínica por médicos con experiencia en el manejo de estas enfermedades asociadas al VIH.

### Osteonecrosis

Aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluido el uso de corticoides, bifosfonatos, consumo de alcohol, inmunosupresión grave, elevado índice de masa corporal), se han notificado casos de osteonecrosis en pacientes con enfermedad avanzada por el VIH y/o exposición prolongada a un tratamiento antirretroviral (TAR) combinado. Se debe recomendar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez en las articulaciones o dificultad de movimiento.

### Rango restringido de actividad antiviral

Los datos *in vitro* indican que la actividad antiviral de temsavir está restringida a las cepas del Grupo M del VIH-1. Rukobia no se debe utilizar para tratar infecciones debidas a cepas de VIH-1 distintas de las del Grupo M (ver sección 5.1).

Dentro del Grupo M del VIH-1, existe una actividad antiviral considerablemente reducida frente al virus CRF01\_AE. Los datos disponibles indican que este subtipo tiene una resistencia natural a temsavir (ver sección 5.1). Se recomienda no utilizar Rukobia para tratar infecciones debidas a cepas del subtipo CRF01\_AE del Grupo M del VIH-1.

### Interacciones con otros medicamentos

No se recomienda la administración conjunta de fostemsavir con elbasvir/grazoprevir, ya que el aumento de las concentraciones de grazoprevir puede aumentar el riesgo de incremento de la ALT (ver sección 4.5).

Se recomiendan modificaciones de la dosis y/o ajuste cuidadoso de la dosis para ciertas estatinas que son sustratos de OATP1B1/3 o BCRP (rosuvastatina, atorvastatina, pitavastatina, simvastatina y fluvastatina) cuando se coadministran con fostemsavir (ver sección 4.5).

Cuando fostemsavir se administró junto con anticonceptivos orales, temsavir aumentó las concentraciones de etinilestradiol. Las dosis de tratamientos basados en estrógenos, incluidos los anticonceptivos orales, no deben contener más de 30 µg de etinilestradiol al día en pacientes que estén recibiendo fostemsavir (ver sección 4.5). Además, se recomienda precaución, especialmente en pacientes con factores de riesgo adicionales para acontecimientos tromboembólicos.

Cuando se administra fostemsavir junto con tenofovir alafenamida (TAF), se espera que temsavir aumente las concentraciones plasmáticas de TAF mediante la inhibición de OATP1B1/3 y/o BCRP. Cuando se administra junto con fostemsavir la dosis recomendada de TAF es de 10 mg (ver sección 4.5).

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

### Efecto de otros medicamentos en la farmacocinética de temsavir

Temsavir es un sustrato de la glicoproteína P (gp-P) y de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), pero no de los transportadores de aniones orgánicos OATP1B1 o OATP1B3. Su biotransformación a dos metabolitos circulantes, BMS-646915 y BMS-930644, está mediada por

esterasas no identificadas (36,1%) y por la enzima del citocromo CYP<sub>450</sub> (CYP)3A4 (21,2%), respectivamente.

Cuando el fostemsavir se administró junto con el potente inductor del CYP3A, rifampicina, se observó una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de temsavir. También pueden producirse disminuciones significativas de las concentraciones plasmáticas de temsavir cuando se coadministra el fostemsavir con otros inductores potentes del CYP3A, lo que puede dar lugar a la pérdida de la respuesta virológica (ver sección 4.3).

Fostemsavir puede administrarse junto con inhibidores potentes de la CY3A4, la BCRP y/o la gp-P (por ejemplo, claritromicina, itraconazol, posaconazol y voriconazol) sin necesidad de ajustar la dosis, según los resultados de estudios clínicos de interacción de medicamentos con el cobicistat y el ritonavir.

#### Efecto de temsavir en la farmacocinética de otros medicamentos

*In vitro*, temsavir inhibió el OATP1B1 y el OATP1B3 (CI<sub>50</sub> = 32 y 16 µM, respectivamente). Además, temsavir y sus dos metabolitos (BMS-646915 y BMS-930644) inhibieron la BCRP (CI<sub>50</sub> = 12; 35; y 3,5 a 6,3 µM, respectivamente). Según estos datos, se prevé que temsavir afecte a la farmacocinética de principios activos que son sustratos del OATP1B1/3 o de la BCRP (por ejemplo, rosuvastatina, atorvastatina, simvastatina, pitavastatina y fluvastatina). Por lo tanto, se recomienda que se modifique la dosis y/o que se lleve a cabo una cuidadosa valoración de las dosis para ciertas estatinas.

#### Tabla de interacciones

En la Tabla 1 se presentan algunas interacciones seleccionadas a medicamentos. Las recomendaciones se basan en estudios de interacción de medicamentos o en interacciones previstas en función de la magnitud esperada de la interacción y la posibilidad de que se produzcan acontecimientos adversos graves o se pierda eficacia. (Abreviaturas: ↑ = aumento; ↓ =disminución; ↔ = sin cambio significativo; AUC =el área bajo la curva de concentración *versus* tiempo; C<sub>máx</sub> = la concentración máxima observada, C<sub>τ</sub> = la concentración al final del intervalo de administración; \*= utilizando comparaciones de estudios cruzados con datos farmacocinéticos históricos).

**Tabla 1: Interacciones**

<b>Medicamento concomitante por área terapéutica</b>	<b>Efecto sobre la concentración de temsavir o medicamento concomitante</b>	<b>Recomendación sobre la administración conjunta</b>
<b>Agentes antivirales del VIH-1</b>		
<i>Inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido</i>		
Efavirenz (EFV)	Temsavir ↓ (inducción de enzimas CYP3A) <sup>1</sup>	Esta interacción no ha sido estudiada. Se espera que efavirenz disminuya las concentraciones plasmáticas de temsavir. No es necesario un ajuste de dosis.
Etravirina (ETR) sin inhibidores de la proteasa potenciados	Temsavir ↓ AUC ↓ 50% C <sub>máx</sub> ↓ 48% C <sub>τ</sub> ↓ 52% (inducción de enzimas CYP3A) <sup>1</sup>  ETR ↔	Etravirina disminuyó las concentraciones plasmáticas de temsavir. No es necesario un ajuste de dosis de ninguno de los medicamentos.
Nevirapina (NVP)	Temsavir ↓	Esta interacción no ha sido estudiada. Se espera que la nevirapina

	(inducción de enzimas CYP3A) <sup>1</sup>	disminuya las concentraciones plasmáticas de temsavir. No es necesario un ajuste de dosis.
<i>Inhibidor de transcriptasa inversa análogo de nucleósido</i>		
Tenofovir disoproxilo (TDF)	Temsavir ↔ AUC ↔ C <sub>máx</sub> ↓ 1% C <sub>τ</sub> ↑ 13%  Tenofovir ↑ AUC ↑ 19% C <sub>máx</sub> ↑ 18% C <sub>τ</sub> ↑ 28%	No es necesario un ajuste de dosis de ninguno de los medicamentos.
Tenofovir alafenamida (TAF)	TAF ↑ (inhibición de OATP1B1/3 y/o BCRP)	Esta interacción no ha sido estudiada. Se espera que el temsavir aumente las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida. La dosis recomendada de TAF es de 10 mg cuando se coadministra con fostemsavir.
<i>Inhibidor de la proteasa</i>		
Atazanavir (ATV)/ritonavir (RTV)	Temsavir ↑ AUC ↑ 54% C <sub>máx</sub> ↑ 68% C <sub>τ</sub> ↑ 57% (inhibición de las enzimas CYP3A y gp-P) <sup>1</sup>  ATV ↔ RTV ↔	Atazanavir/ritonavir aumentó las concentraciones de temsavir. No es necesario un ajuste de dosis de ninguno de los medicamentos.
Darunavir (DRV)/cobicistat	Temsavir ↑ AUC ↑ 97% C <sub>máx</sub> ↑ 79% C <sub>τ</sub> ↑ 124% (inhibición de las enzimas CYP3A, gp-P y / o BCRP) <sup>1</sup>	Darunavir/cobicistat aumentó las concentraciones plasmáticas de temsavir. No es necesario un ajuste de dosis.
Darunavir (DRV)/ritonavir	Temsavir ↑ AUC ↑ 63% C <sub>máx</sub> ↑ 52% C <sub>τ</sub> ↑ 88% (inhibición de las enzimas CYP3A y gp-P) <sup>1</sup>  DRV ↔ AUC ↓ 6% C <sub>máx</sub> ↓ 2% C <sub>τ</sub> ↓ 5%  RTV ↔ AUC ↑ 15% C <sub>máx</sub> ↔ C <sub>τ</sub> ↑ 19%	Darunavir/ritonavir aumentó las concentraciones plasmáticas de temsavir. No es necesario un ajuste de dosis de ningún medicamento cuando se administren conjuntamente.
Darunavir (DRV)/ritonavir + Etravirina	Temsavir ↑ AUC ↑ 34%	Darunavir/ritonavir administrado junto con etravirina aumentó las

	$C_{m\acute{a}x}$ ↑ 53% $C\tau$ ↑ 33%  Darunavir ↓ AUC ↓ 6% $C_{m\acute{a}x}$ ↓ 5% $C\tau$ ↓ 12%  Ritonavir ↑ AUC ↑ 9% $C_{m\acute{a}x}$ ↑ 14% $C\tau$ ↑ 7%  Etravirina ↔ AUC ↑ 28% $C_{m\acute{a}x}$ ↑ 18% $C\tau$ ↑ 28%	concentraciones plasmáticas de temsavir. No es necesario un ajuste de dosis de ningún medicamento cuando se administren de forma conjunta.
<i>Potenciador farmacocinético</i>		
Cobicistat (COBI)	Temsavir ↑ AUC ↑ 93% $C_{m\acute{a}x}$ ↑ 71% $C\tau$ ↑ 136% (inhibición de las enzimas CYP3A, gp-P y / o BCRP) <sup>1</sup>	Cobicistat aumentó las concentraciones plasmáticas de temsavir. No es necesario un ajuste de dosis.
Ritonavir	Temsavir ↑ AUC ↑ 45% $C_{m\acute{a}x}$ ↑ 53% $C\tau$ ↑ 44% (inhibición de las enzimas CYP3A y gp-P) <sup>1</sup>  RTV ↔	Ritonavir aumentó las concentraciones plasmáticas de temsavir. No es necesario un ajuste de dosis.
<i>Otros</i>		
Maraviroc (MVC)	Temsavir ↔ $C_{m\acute{a}x}$ ↑ 13% AUC ↑ 10% $C\tau$ ↓ 10%  MVC ↔ AUC ↑ 25% $C_{m\acute{a}x}$ ↑ 1% $C\tau$ ↑ 37%	No es necesario un ajuste de dosis de ninguno de los medicamentos.
Raltegravir (RAL)	Temsavir ↔*  RAL ↔*	No es necesario un ajuste de dosis de ninguno de los medicamentos.
<b>Otros medicamentos</b>		
Buprenorfina/naloxona	Buprenorfina ↔ AUC ↑ 30% $C_{m\acute{a}x}$ ↑ 24%  Norbuprenorfina ↔ AUC ↑ 39% $C_{m\acute{a}x}$ ↑ 24%	No es necesario un ajuste de dosis.
Metadona	Metadona ↔	No es necesario un ajuste de dosis.

	<p>R- Metadona AUC ↑ 13% C<sub>máx</sub> ↑ 15%</p> <p>S- Metadona AUC ↑ 15% C<sub>máx</sub> ↑ 15%</p>	
Agonistas del receptor H <sub>2</sub> : Famotidina	Temsavir ↔ AUC ↑ 4% C <sub>máx</sub> ↑ 1% C <sub>τ</sub> ↓ 10%	No es necesario un ajuste de dosis cuando se combina con medicamentos que aumenten el pH gástrico.
Anticonceptivos orales: Etinilestradiol (EE)	EE ↑ AUC ↑ 39% C <sub>máx</sub> ↑ 40% (inhibición de las enzimas CYP y/o BCRP) <sup>1</sup>	El EE no debe exceder los 30 µg diarios. Se recomienda precaución, especialmente en pacientes con factores de riesgo adicionales de acontecimientos tromboembólicos (ver sección 4.4).
Acetato de noretindrona (NE)	NE ↔ AUC ↑ 8% C <sub>máx</sub> ↑ 8%	No es necesario un ajuste de dosis
Rifabutina	Temsavir ↓ AUC ↓ 30% C <sub>máx</sub> ↓ 27% C <sub>τ</sub> ↓ 41% (inducción de enzimas CYP3A) <sup>1</sup>	Rifabutina disminuyó las concentraciones plasmáticas de temsavir. No es necesario un ajuste de dosis.
Rifabutina + Ritonavir	Temsavir ↑ AUC ↑ 66% C <sub>máx</sub> ↑ 50% C <sub>τ</sub> ↑ 158%	Rifabutina administrada junto con ritonavir aumentó las concentraciones plasmáticas de temsavir. No es necesario un ajuste de dosis.
Rifampicina	Temsavir ↓ AUC ↓ 82% C <sub>máx</sub> ↓ 76% (inducción de enzimas CYP3A)	<p>La administración conjunta de rifampicina puede provocar pérdida de respuesta virológica a fostemsavir debido a importantes disminuciones de las concentraciones plasmáticas de temsavir provocadas por la fuerte inducción del CY3A4. Por lo tanto, el uso concomitante de fostemsavir y rifampicina está contraindicado.</p> <p>Aunque no se ha estudiado, el uso concomitante de fostemsavir y otros inductores potentes del CYP3A4 está contraindicado (ver sección 4.3).</p>
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa: Rosuvastatina Atorvastatina Pitavastatina Fluvastatina Simvastatina	Rosuvastatina ↑ AUC ↑ 69% C <sub>máx</sub> ↑ 78% (inhibición de OATP1B1/3 y/o BCRP)	La administración conjunta de fostemsavir aumenta las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina causadas por la OATP1B1/3 y/o la inhibición de BCRP por temsavir. Por lo tanto, utilice la dosis inicial más baja posible de rosuvastatina con un seguimiento estrecho.



Pravastatina	Pravastatina ↑	<p>Aunque no se ha estudiado, utilice la dosis inicial más baja posible de otras estatinas que sean sustratos de OATP1B1/3 y/o BCRP con un seguimiento estrecho de las reacciones adversas asociadas al inhibidor de la HMG-CoA reductasa.</p> <p>Aunque no se ha estudiado, no se esperan aumentos clínicamente relevantes de las concentraciones plasmáticas de pravastatina ya que no es un sustrato de la BCRP. No es necesario un ajuste de dosis.</p>
<p>Antivirales de acción directa contra el virus de la hepatitis C (AAD VHC) Elbasvir/Grazoprevir</p> <p>Sofosbuvir Ledipasvir Velpatasvir Voxilaprevir Ombitasvir Paritaprevir Dasabuvir Glecaprevir Pibrentasvir Daclatasvir</p>	<p>Grazoprevir ↑ (inhibición de OATP1B1/3)</p> <p>AAD VHC ↑</p>	<p>No se ha estudiado esta interacción. Temsavir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de grazoprevir de una manera clínicamente relevante debido a la inhibición de OATP1B1/3 por el temsavir. No se recomienda la administración conjunta de fostemsavir con elbasvir/grazoprevir, ya que el aumento de las concentraciones de grazoprevir puede aumentar el riesgo de elevaciones de la ALT.</p> <p>Aunque no se ha estudiado, temsavir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de otros AAD VHC. No es necesario un ajuste de dosis.</p>

<sup>1</sup> Mecanismo(s) potencial(es) de interacciones medicamentosas

#### Medicamentos que prolongan el intervalo QT

No se dispone de información sobre las posibilidades de una interacción farmacodinámica entre fostemsavir y medicamentos que prolongan el intervalo QTc del ECG. Sin embargo, en base a un estudio de sujetos sanos en el que una dosis supra terapéutica de fostemsavir prolongó el intervalo QTc, fostemsavir debe utilizarse con precaución cuando se administra junto con un medicamento con un riesgo conocido de *Torsade de Pointes* (ver sección 4.4).

## 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

### Embarazo

No hay datos o estos son limitados (menos de 300 resultados de embarazos) relativos al uso de fostemsavir en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción a niveles de exposición a temsavir en el rango de la dosis humana recomendada (DHR) (ver sección 5.3). En ratas preñadas, el fostemsavir y/o sus metabolitos atraviesan la placenta y se distribuyen a todos los tejidos fetales.

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Rukobia durante el embarazo.

### Lactancia

Se recomienda que las mujeres que conviven con el VIH no den el pecho a sus hijos para evitar la transmisión del VIH.

Se desconoce si fostemsavir/temsavir se excretan en la leche materna. Los datos toxicocinéticos disponibles en ratas lactantes han mostrado la excreción de fostemsavir/temsavir a través de la leche (ver sección 5.3).

### Fertilidad

No existen datos sobre los efectos de fostemsavir en la fertilidad humana masculina o femenina. Los estudios realizados en animales no indican efectos de fostemsavir clínicamente relevantes sobre la fertilidad masculina o femenina (ver sección 5.3).

## 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Fostemsavir tiene una influencia menor sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se debe informar a los pacientes de que se ha notificado cefalea, mareo y somnolencia durante el tratamiento con fostemsavir (ver la sección 4.8). Al valorar la capacidad de los pacientes para conducir o utilizar máquinas, se debe tener en cuenta el estado clínico del paciente y el perfil de reacciones adversas de fostemsavir.

## 4.8 Reacciones adversas

### Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa más grave fue el síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (ver sección 4.4). Las reacciones adversas emergentes de tratamiento más comunes fueron diarrea (24%), cefalea (17%), náuseas (15%), erupción (12%), dolor abdominal (12%) y vómitos (11%).

### Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 2 se incluyen las reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos de acuerdo al sistema de clasificación de órganos y por frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) y muy raras ( $< 1/10.000$ ).

**Tabla 2: Listado de reacciones adversas**

<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Frecuencia<sup>1</sup></b>	<b>Reacciones adversas</b>
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	Frecuente	Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune <sup>2</sup> (ver sección 4.4)
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	Frecuente	Insomnio
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Muy frecuente	Cefalea
	Frecuente	Mareo, somnolencia, disgeusia
<b>Trastornos cardiacos</b>	Frecuente	Intervalo QT prolongado en el electrocardiograma (ver sección 4.4)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Muy frecuente	Diarrea, náuseas, dolor abdominal <sup>3</sup> , vómitos
	Frecuente	Dispepsia, flatulencia
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	Frecuente	Transaminasas elevadas <sup>4</sup>
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Muy frecuente	Erupción <sup>5</sup>
	Frecuente	Prurito <sup>6</sup>
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	Frecuente	Mialgia
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Frecuente	Fatiga
<b>Exploraciones complementarias</b>	Frecuente	Creatinina en sangre elevada, creatinfosfoquinasa en sangre elevada

<sup>1</sup> Calculado en base a los datos de seguridad de 570 sujetos (n=370 del estudio en fase III [BRIGHTE] a las 144 semanas, y n=200 del estudio en fase IIb con una duración media de 174 semanas).

<sup>2</sup> Incluye la respuesta inflamatoria de reconstitución inmunológica del sistema nervioso central y el síndrome inflamatorio de reconstitución inmune.

<sup>3</sup> Incluye molestia abdominal, dolor abdominal y dolor en la zona superior del abdomen.

<sup>4</sup> Incluye aumentos de ALT, AST, enzimas hepáticas y transaminasas.

<sup>5</sup> Incluye erupción, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción prurítica y erupción vesicular.

<sup>6</sup> Incluye prurito y prurito generalizado.

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

##### *Cambios en los análisis bioquímicos*

Se observaron incrementos de la creatinfosfoquinasa (CPK) después del tratamiento con fostemsavir que fueron principalmente leves o moderados. Estos cambios rara vez se asociaron con molestias musculoesqueléticas y no se consideran clínicamente relevantes.

Los aumentos clínicamente relevantes de la creatinina sérica se han producido principalmente en pacientes con factores de riesgo identificables para la disminución de la función renal, incluidos antecedentes médicos preexistentes de enfermedad renal y/o medicamentos concomitantes que se sabe que causan aumentos de la creatinina. No se ha establecido una asociación causal entre el fostemsavir y el incremento de la creatinina sérica.

Los incrementos asintomáticos de la creatinina, la creatinfosfoquinasa y las enzimas hepáticas fueron principalmente de grado 1 o 2 y no requirieron la interrupción del tratamiento.

Se han observado incrementos de la bilirrubina directa (conjugada) después del tratamiento con fostemsavir. Los casos de importancia clínica fueron poco frecuentes y se confundieron por la presencia de acontecimientos comórbidos graves intercurrentes no relacionados con la administración de la medicación del estudio (por ejemplo, sepsis, colangiocarcinoma u otras complicaciones de la coinfección por hepatitis viral). En los informes restantes, los incrementos de bilirrubina directa (sin ictericia clínica) fueron típicamente transitorios, se produjeron sin incrementos de las transaminasas hepáticas y se resolvieron con la continuación del fostemsavir.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

## **4.9 Sobredosis**

No hay un tratamiento específico para la sobredosis de fostemsavir. En caso de sobredosis, se recomienda vigilar al paciente para detectar cualquier signo o síntoma de reacciones adversas y administrarle el tratamiento sintomático apropiado. Se deben aplicar las medidas de soporte estándar que sean necesarias, incluyendo la monitorización de las constantes vitales, así como la observación del estado clínico del paciente. Dado que el temsavir presenta una gran afinidad por las proteínas plasmáticas, es poco probable que se elimine de forma significativa por diálisis.

Se debe realizar un control posterior conforme a la práctica clínica habitual o según lo recomendado por el Centro Nacional de Toxicología, donde esté disponible.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: antivirales de uso sistémico, otros antivirales, código ATC: J05AX29.

#### Mecanismo de acción

Fostemsavir es un profármaco sin actividad antiviral significativa que se hidroliza a la fracción activa temsavir, tras la división de un grupo fosfono-oximetilo *in vivo* (ver sección 5.2). Temsavir se une directamente a la subunidad gp120 de la glicoproteína gp160 de la envoltura del VIH-1 e inhibe selectivamente la interacción entre el virus y el receptor celular CD4, evitando así la entrada viral a, y la infección de, células huésped.

#### Efectos farmacodinámicos

##### *Actividad antiviral en cultivo celular*

Temsavir mostró una actividad variable en múltiples subtipos de VIH-1. El valor de  $CI_{50}$  de temsavir osciló de 0,01 a >2.000 nM frente a aislados clínicos de los subtipos A, B, B', C, D, F, G y CRF01\_AE en células mononucleares de sangre periférica (CMSP). Temsavir no fue activo frente

VIH-2. Debido a las altas frecuencias del polimorfismo S375H (98%) y S375M/M426L/M434I (100%), temsavir no es activo frente al Grupo O y Grupo N (ver sección 4.4).

En comparación con un panel de 1.337 aislados clínicos testados con el ensayo PhenoSense Entry, el valor medio de  $CI_{50}$  fue 1,73 nM (rango de 0,018 a > 5.000 nM). Los aislados evaluados incluyeron el subtipo B (n = 881), C (n = 156), F1 (n = 48), A (n = 43), BF1 (n = 29), BF (n = 19), A1 (n = 17) y CRF01\_AE (n = 5). El subtipo CRF01\_AE se asoció con valores de  $CI_{50}$  más altos (5/5 aislados con valores de  $CI_{50}$  de temsavir > 100 nM). En base a los datos disponibles CRF01\_AE se considera que tiene una resistencia natural frente a temsavir, debido a la presencia de polimorfismos en las posiciones S375H y M475I (ver más abajo).

#### *Actividad antiviral en combinación con otros agentes antivirales*

Cuando se testó con temsavir *in vitro*, no se observó antagonismo con abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir disoproxil, zidovudina, efavirenz, nevirapina, atazanavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, enfuvirtida, maraviroc, ibalizumab, delavirdina, rilpivirina, darunavir, dolutegravir o raltegravir. Además, los antivirales sin actividad inherente contra el VIH (entecavir, ribavirina) no tienen ningún efecto aparente sobre la actividad de temsavir.

#### *Resistencia in vitro*

El paso seriado de las cepas de laboratorio LAI, NL<sub>4-3</sub>, o Bal, en concentraciones crecientes de temsavir (TMR) durante 14 a 49 días dio lugar a mutaciones de gp120 en L116, A204, M426, M434 y M475. Se investigaron fenotipos de virus LAI recombinantes que contenían mutaciones seleccionadas de TMR. Además, se evaluaron fenotipos de virus con mutaciones en la posición S375 que se identificaron en muestras previas al tratamiento en estudios clínicos de fostemsavir. Los fenotipos de los considerados clínicamente relevantes se presentan en la tabla a continuación (Tabla 3).

**Tabla 3: Fenotipos de virus LAI recombinantes que contienen mutaciones de gp120 clínicamente relevantes**

Mutaciones	<i>Fold-change</i> vs cepa salvaje $CE_{50}$	Frecuencia en base de datos LANL en 2018 %
Cepa salvaje	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: El fenotipo de las mutaciones L116 y A204 se ha excluido de la tabla por no considerarse clínicamente relevante.

Temsavir continuó siendo activo contra los virus independientes de CD4 provenientes de laboratorio.

#### *Resistencia cruzada*

No hubo evidencia de resistencia cruzada a agentes representativos de otras clases de antirretrovirales (ARV). Temsavir conservó la actividad de la cepa salvaje contra virus resistentes al INSTI raltegravir ; a los ITINN rilpivirina y efavirenz ; a los ITIAN abacavir, lamivudina, tenofovir, zidovudina y a los IP atazanavir y darunavir. Además, abacavir, tenofovir, efavirenz, rilpivirina, atazanavir, darunavir y

raltegravir conservaron la actividad frente a virus mutantes sitio-dirigidos con sensibilidad reducida a temsavir (S375M, M426L o M426L más M475I).

No se observó resistencia cruzada entre temsavir y maraviroc o enfuvirtida. Temsavir fue activo contra virus con resistencia a enfuvirtida. Algunos virus con tropismo CCR5, resistentes a maraviroc, mostraron una sensibilidad reducida a temsavir, sin embargo, no hubo una correlación absoluta entre la resistencia a maraviroc y la sensibilidad reducida a temsavir. Maraviroc y enfuvirtida conservaron la actividad frente a las envolturas clínicas del estudio de fase IIa (206267) que tenían sensibilidad reducida a temsavir y con presencia de las mutaciones S375H, M426L o M426L más M475I.

Temsavir fue activo contra varios virus resistentes a ibalizumab. Ibalizumab conservó la actividad contra virus mutantes sitio-dirigidos que tenía sensibilidad reducida a temsavir (S375M, M426L o M426L más M475I). El VIH-1 gp120 E202 se identificó como una mutación rara emergente del tratamiento en BRIGHTE que puede reducir la sensibilidad a temsavir y, dependiendo del contexto de secuencia de la envoltura, también puede resultar en una sensibilidad reducida a ibalizumab.

#### *Respuesta virológica en el día 8 por genotipo y fenotipo en BRIGHTE*

El efecto de los polimorfismos asociados a la resistencia a gp120 (por sus siglas en inglés, RAP) sobre la respuesta a la monoterapia funcional con fostemsavir en el día 8 se evaluó en el estudio en fase III (BRIGHTE [205888]) en sujetos adultos muy pretratados. La presencia de RAP de gp120 en los sitios clave S375, M426, M434 o M475 se asoció con una menor disminución general del ARN del VIH-1 y a menos sujetos que lograron una disminución  $> 0,5 \log_{10}$  en el ARN del VIH-1 en comparación con los sujetos sin mutaciones en estos sitios (Tabla 4).

El *fold change* en la sensibilidad a temsavir para los sujetos aislados en el cribado fue muy variable, oscilando entre 0,06 y 6.651. Se evaluó el efecto del cribado del fenotipo de fostemsavir sobre la respuesta de una disminución de  $> 0,5 \log_{10}$  en el día 8 en la población ITT-E (Tabla 5). Si bien, parece haber una tendencia hacia una respuesta clínica reducida a valores más altos de  $CI_{50}$  de TMR, esta variable basal no logra predecir de manera fiable los resultados de eficacia en la población prevista para su uso.

**Tabla 4. Categoría de respuesta virológica en el día 8 (cohorte aleatorizada) según la presencia de polimorfismos asociados a la resistencia (RAP) de gp120 en el basal - Población ITT-E**

	n	Cohorte aleatorizada FTR 600 mg BID (N=203) n (%)			
		Categoría de respuesta <sup>a</sup>			Ausencia <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
Secuenciados	194				
Sin RAP de gp120 (en posiciones predefinidas)	106	54 (51)	25 (24)	24 (23)	3 (3)
Con RAP de gp120 predefinidas (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
MM434I	9	5 (56)	0	4 (44)	0
M475I	1	0	0	1 (100)	0
1 RAP de gp120	80	31 (39)	12 (15)	34 (43)	3 (4)
2 RAP de gp120	8	5 (63)	0	3 (38)	0

a. Cambio en ARN-VIH1 (log<sub>10</sub> c/ml) del día 1 al día 8, n (%)

b. Sujetos con categoría de respuesta virológica a día 8 no valorable debido a la ausencia de ARN del VIH-1 en el día 1 o en el día 8, n (%)

Nota: S375Y no se incluyó en la lista de mutaciones predefinidas para el análisis en el estudio en fase III, aunque posteriormente fue identificado como un polimorfismo novedoso y se demostró una disminución sustancial en la sensibilidad a TMR en una envoltura de LAI *in vitro*.

RAP = polimorfismos asociados a la resistencia

**Tabla 5. Categoría de respuesta virológica en el día 8 (cohorte aleatorizada) por fenotipo en el basal del estudio: población ITT-E**

Categoría de cambio basal de temsavir CI <sub>50</sub> <i>Fold Change</i>	Respuesta virológica al día 8 (Disminución >0.5 log <sub>10</sub> en el ARN del HIV-1 desde el día 1 al día 8) n=203
Valor CI <sub>50</sub> FC no reportado	5/9 (56%)
0-3	96/138 (70%)
>3-10	11/13 (85%)
>10-200	12/23 (52%)
>200	7/20 (35%)

#### *Actividad antiviral frente al subtipo AE*

Dentro del Grupo M del VIH-1, temsavir mostró una actividad antiviral considerablemente reducida frente los aislados del subtipo AE. No se recomienda el uso de Rukobia para tratar infecciones debidas a cepas del subtipo CRF01\_AE del Grupo M del VIH-1. La genotipificación de los virus del subtipo AE identificó polimorfismos en las posiciones de aminoácidos S375H y M475I en gp120, que se han

asociado con una sensibilidad reducida a fostemsavir. El subtipo AE es un subtipo predominante en el sudeste asiático, pero no se encuentra con frecuencia en otros lugares.

Dos sujetos de la cohorte aleatorizada tenían el subtipo AE del virus en el momento de la selección. Un sujeto (FC de la  $CE_{50}$  > 4.747 veces y mutaciones de gp120 en S375H y M475I en el basal) no respondió a fostemsavir en el día 8. El segundo sujeto (FC de la  $CE_{50}$  de 298 veces y sustitución en S375N de gp120 en el basal) recibió placebo durante la monoterapia funcional. Ambos sujetos tenían un ARN del VIH <40 copias/ml en la semana 96 mientras recibían fostemsavir más un tratamiento de base optimizado (por sus siglas en inglés, OBT), que incluía dolutegravir.

#### *Aparición de resistencia in vivo*

El porcentaje de sujetos que experimentaron fracaso virológico durante el análisis de la semana 96 fue del 25% (69/272) en la cohorte aleatorizada (Tabla 6). En general, el 50% (26/52) de los sujetos genotipados con fracaso virológico en la cohorte aleatorizada tenían mutaciones genotípicas de interés emergentes del tratamiento en 4 sitios clave de gp120 (S375, M426, M434 y M475).

La mediana del cambio de la  $CE_{50}$  de temsavir en el momento del fracaso en los aislados de sujetos evaluables aleatorizados con mutaciones emergentes de gp120 en las posiciones 375, 426, 434 o 475 (n = 26) fue de 1.755 veces, en comparación con las 3 veces de los aislados sin mutaciones emergentes de gp120 en estas posiciones (n = 26).

De los 25 sujetos evaluables en la cohorte aleatorizada con fracaso virológico y mutaciones emergentes S375N y M426L y (con menos frecuencia) S375H/M, M434I y M475I, el 88% (22/25) tenían un índice de  $FC_{50}$  de temsavir > 3 veces (índice de FC es temsavir  $CI_{50}$  FC en tratamiento en comparación con el valor basal).

En general, 21/69 (30%) de los aislados de virus de pacientes con fracaso virológico en la cohorte aleatorizada tenían resistencia genotípica o fenotípica a al menos un fármaco de la OBT en el cribado y en 48% (31/64) de los fracasos virológicos con los datos posteriores al basal, los aislados de virus tenían una resistencia emergente a al menos un fármaco de la OBT.

En la cohorte no aleatorizada se observaron fracasos virológicos en el 51% (50/99) hasta la semana 96 (Tabla 6). Si bien la proporción de virus con mutaciones asociadas a la resistencia de gp120 en el cribado fue similar entre los pacientes de las cohortes aleatorizada y no aleatorizada, la proporción de aislados de virus con mutaciones emergentes asociadas a la resistencia de gp120 en el momento del fracaso fue mayor entre los pacientes no aleatorizados (75% frente al 50%). La mediana del cambio de  $CE_{50}$  de temsavir en el momento del fracaso en aislados de sujetos evaluables no aleatorizados con mutaciones emergentes en las posiciones 375, 426, 434 o 475 (n = 33) fue de 4.216 veces y se comparó con 402 veces para los aislados sin mutaciones en estas posiciones (n = 11).

De los 32 fracasos virológicos evaluables en la cohorte no aleatorizada con sustituciones emergentes S375N y M426L y (con menor frecuencia) S375H/M, M434I y M475I, el 91% (29/32) tenía un cociente  $CI_{50}$  FC de temsavir > 3 veces.

En general, 45/50 (90%) de los virus de pacientes con fracaso virológico en la cohorte no aleatorizada tenían resistencia genotípica o fenotípica a al menos un fármaco de la OBT en el momento del cribado y en el 55% (27/49) de los fracasos virológicos con los datos posteriores al basal, los aislados de virus presentaron resistencia emergente a al menos un fármaco de la OBT.



**Tabla 6. Fracasos virológicos en el ensayo BRIGHTE**

	<b>Total cohorte aleatorizada</b>	<b>Total cohorte no aleatorizada</b>
Número de fracasos virológicos	69/272 (25%)	50/99 (51%)
Fracasos virológicos con datos de gp120 disponibles en el basal del estudio	68/272 (25%)	48/99 (48%)
Con EN RAP en el basal	42/68 (62%)	26/48 (54%)
Fracasos virológicos con datos de gp120 post-basales	52	44
Con ninguna EN RAS <sup>a</sup> emergente	26/52 (50%)	33/44 (75%)
Con EN RAS <sup>b</sup> emergentes	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%)
Con EN RAS y con una tasa de cambio de CI <sub>50</sub> de temsavir > 3 veces <sup>b,c</sup>	22/52 (42%)	29/44 (66%)
Sin EN RAS y con una tasa de cambio de CI <sub>50</sub> de temsavir > 3 veces <sup>c</sup>	3/52 (6%)	2/44 (5%)

EN RAP = Polimorfismos asociados a la resistencia de la envoltura; EN RAS = Mutaciones asociadas a la resistencia de la envoltura.

- Mutaciones en las posiciones: S375, M426, M434, M475.
- Mutaciones: S375H, S375M, S375N, M426L, M434I, M475I.
- La relación de cambio de CI<sub>50</sub> de Temsavir > 3 veces está fuera de la variabilidad habitual observada en el ensayo PhenoSense Entry

#### Efectos en el electrocardiograma

En un estudio cruzado, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y activo del intervalo QT, 60 sujetos sanos recibieron indistintamente por vía oral: un placebo, fostemsavir 1.200 mg una vez al día, fostemsavir 2.400 mg dos veces al día y 400 mg de moxifloxacino (control activo) en secuencia aleatoria. El fostemsavir administrado a 1.200 mg una vez al día, no tuvo un efecto clínicamente significativo en el intervalo QTc, ya que la media máxima ajustada por tiempo (límite de confianza bilateral superior del 90%) y ajustada por placebo del cambio de QTc en el basal conforme al método de corrección de Fridericia (QTcF) fue de 4,3 (6,3) milisegundos (por debajo del importante umbral clínico de 10 milisegundos). Sin embargo, fostemsavir administrado a 2.400 mg dos veces al día, durante 7 días se asoció con una prolongación significativa del intervalo QTc, ya que la media máxima ajustada por tiempo (límite superior del intervalo de confianza bilateral del 90%) para el cambio ajustado por placebo desde el basal en el intervalo QTc fue de 11,2 (13,3) milisegundos. La administración en el estado estacionario de 600 mg de fostemsavir dos veces al día, resultó en una C<sub>máx</sub> media de temsavir aproximadamente 4,2 veces menor que la concentración de temsavir prevista para aumentar el intervalo QTcF en 10 milisegundos (ver sección 4.4).

#### Eficacia clínica

La eficacia de fostemsavir en sujetos adultos infectados por el VIH y muy pretratados se basa en los datos de un ensayo BRIGHTE (205888) de fase III, parcialmente aleatorizado, internacional, doble ciego y controlado con placebo, llevado a cabo en 371 sujetos infectados por el VIH-1 muy pretratados y con resistencia a múltiples clases de antirretrovirales. Se requirió que todos los sujetos tuvieran una carga viral mayor o igual a 400 copias/ml y ≤2 clases restantes de antirretrovirales (ARV) en el basal debido a resistencia, intolerancia, contraindicación u otras causas de seguridad.

En el cribado, los sujetos de la cohorte aleatorizada tenían uno, pero no más de dos ARV completamente activos y disponibles que pudieran combinarse como parte de un régimen eficaz de base. Los 272 sujetos recibieron bien fostemsavir enmascarado, 600 mg dos veces al día (b=203), o bien placebo (n=69), además de su régimen actual fallido, durante 8 días de monoterapia funcional. Después del día 8, los sujetos aleatorizados recibieron fostemsavir sin enmascarar, 600 mg dos veces al día, más un tratamiento de base optimizado (por sus siglas en inglés OBT). La cohorte aleatoria proporciona evidencia primaria sobre la eficacia del fostemsavir.

Dentro de la cohorte no aleatorizada, 99 sujetos sin ARV completamente activos y aprobados disponibles en el cribado, fueron tratados con fostemsavir sin enmascarar, 600 mg dos veces al día, más un OBT desde el día 1 en adelante. Se permitió el uso de uno o más fármacos en investigación como componentes del OBT.

**Tabla 7: Resumen de las características demográficas y basales de la población ITT-E del ensayo BRIGHTE**

	Cohorte aleatorizada			Cohorte no 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>Género, n (%)</b>					
Masculino	57 (83)	143 (70)	200 (74)	89 (90)	289 (78)
<b>Edad (años<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>Raza, n (%)</b>					
Caucásica	48 (70)	137 (67)	185 (68)	74 (75)	259 (70)
<b>ARN del 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>					
Sí	61 (88)	170 (84)	231 (85)	89 (90)	320 (86)
<b>Número de años en tratamiento por infección del VIH, n (%)</b>					
>15	40 (58)	142 (69)	182 (67)	80 (81)	262 (70)
<b>Número de regímenes de TAR previos (incluyendo el régimen actual fallido) n (%)</b>					
5 o más	57 (83)	169 (83)	226 (83)	90 (91)	316 (85)
<b>Número de fármacos completamente activos en su OBT 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 con antecedentes de coinfección de hepatitis B y/o C</b>					
n (%)	6 (9)	15 (7)	21 (8)	8 (9)	29 (8)

a. Los sujetos asignados al azar al grupo placebo recibieron fostemsavir 600 mg BID durante la fase abierta.

b. La edad se imputa cuando no se proporciona la fecha de nacimiento completa.

c. Antecedentes de SIDA = Sí, si el sujeto tiene un recuento de CD4+ Nadir <200 células/mm<sup>3</sup>, o si la respuesta a "¿Tiene el sujeto SIDA?" en el historial de enfermedad del CRD es Sí.

d. N=15 (15 %) recibieron ibalizumab, que era un fármaco en investigación al comienzo de BRIGHTE.

El análisis de la variable principal, basado en la disminución media ajustada del ARN del VIH-1 desde el día 1 hasta el día 8 en la cohorte aleatorizada, demostró la superioridad de fostemsavir frente al

placebo (0,79 frente a una disminución de 0,17 log<sub>10</sub>, respectivamente; p<0,0001, población por intención de tratar expuesta [ITT-E]) (Tabla 8).

**Tabla 8. Cambio del log<sub>10</sub> ARN del VIH-1 plasmático (copias/ml) desde el día 1 al día 8 (cohorte aleatorizada) en el ensayo BRIGHTE – población ITT-E**

Tratamiento aleatorizado	n	Media ajustada <sup>a</sup> (IC 95%)	Diferencia <sup>b</sup> (IC 95%)	Valor-p <sup>c</sup>
Placebo	69	-0,166 (-0,326; -0,007)	-	-
Fostemsavir 600 mg dos veces al día	201 <sup>d</sup>	-0,791 (-0,885; -0,698)	-0,625 (-0,810; -0,441)	<0,0001

a. Media ajustada por el log<sub>10</sub> ARN del VIH-1 del día 1.

b. Diferencia: Fostemsavir - Placebo.

c. Valor medio del cambio en la carga viral respecto a los niveles basales (Fostemsavir = Placebo).

Nota: Valor-p del test de homogeneidad de Levene de varianza 0,2082.

d. Dos sujetos (ambos en el brazo de fostemsavir) a los que les faltaban los valores de ARN del VIH-1 del día 1 no se incluyeron en el análisis.

En el día 8, el 65% (131/203) y el 46% (93/203) de los sujetos tuvieron una reducción de la carga viral con respecto a los niveles basales >0,5 log<sub>10</sub> c/ml y >1 log<sub>10</sub> c/ml, respectivamente, en el grupo de fostemsavir, en comparación con el 19% (13/69) y el 10% (7/69) de los sujetos, respectivamente en el grupo placebo.

Según el análisis de subgrupos, los sujetos aleatorizados tratados con fostemsavir con ARN del VIH-1 basal >1.000 c/ml alcanzaron una mediana de disminución en la carga viral de 1,02 log<sub>10</sub> c/ml en el día 8, comparado con la disminución de 0,00 log<sub>10</sub> c/ml en sujetos tratados con placebo enmascarado.

La mediana del cambio del log<sub>10</sub> c/ml del ARN del VIH-1 desde el día 1 hasta el día 8 de la monoterapia funcional con FTR fue similar en sujetos con virus de subtipo B y no B (F1, BF1 y C). En el día 8 se observó una mediana de respuesta reducida en los subtipos A1 (n=2) y AE (n=1), pero el tamaño de la muestra fue limitado (Tabla 9).

**Tabla 9: Cambio del ARN del VIH-1 (log<sub>10</sub> c/ml) desde el día 1 al día 8 por subtipo de VIH en el basal**

Cohorte aleatorizada con FTR 600 mg BID (N=203)								
Cambio del ARN del VIH-1 plasmático (log <sub>10</sub> copias/ml) del día 1 al día 8								
Subtipo de VIH en el basal	n	Media	SD	Mediana	Q1	Q3	Mín.	Máx.
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
Otros <sup>b</sup>	7	-0,787	1,0674	-1,082	-1,529	-0,034	-2,11	1,16

Nota: La monoterapia con FTR se refiere a la monoterapia funcional en la que la FTR se da en un contexto de fracaso al tratamiento ARV.

a. Número de sujetos con datos del día 1 y del día 8 disponibles

b. Otros incluyen (n): No analizable/no notificado (1), G (2); Virus/mezclas recombinantes (4).

Los resultados virológicos del análisis *Snapshot* ITT-E en las semanas 24, 48 y 96 se muestran en las Tablas 10 y 11 para las cohortes aleatorizadas y no aleatorizadas, respectivamente.

**Tabla 10: Resultados virológicos (ARN del VIH-1 <40 copias/ml) a las semanas 24, 48 y 96 con fostemsavir (600 mg dos veces al día) más tratamiento de base optimizado (cohorte aleatorizada) en el ensayo BRIGHTE (población ITT-E, algoritmo Snapshot)**

	Fostemsavir 600 mg dos veces al día		
	Semana 24 (N = 272)	Semana 48 (N = 272)	Semana 96 (N = 272)
<b>ARN del VIH-1 &lt;40 copias/ml</b>	53%	54%	60%
<b>ARN del VIH-1 ≥40 copias/ml</b>	40%	38%	30%
Datos en la ventana no <40 copias/ml	32%	26%	12%
Interrupción por falta de eficacia	<1%	2%	4%
Interrupción por otras razones sin supresión	1%	3%	6%
Cambio en el TAR	6%	7%	8%
<b>Sin datos virológicos</b>	7%	8%	10%
Razones			
Interrupción del estudio/medicamento por acontecimiento adverso o muerte	4%	5%	6%
Interrupción del estudio/medicamento por otros motivos	2%	3%	3%
Sin datos en la ventana, pero sí en el estudio	1%	<1%	2%
<b>ARN del VIH-1 &lt;40 copias/ml por covariables basales n/N (%)</b>			
<b>Carga viral plasmática en el basal (copias/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>Recuento de CD4+ basales (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 clases de antirretrovirales (ARV) totalmente activas y disponibles en el OBT en el basal</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>Respuesta de DTG como componente del OBT</b>			
DTG	129/229 (56%)	127/229(55%)	146/229 (64%)
DTG (una vez al día)	35/58 (60%)	34/58 (59%)	40/58 (69%)
DTG (dos veces al día)	94/171 (55%)	93/171 (54%)	106/171 (62%)
No DTG	15/43 (35%)	19/43 (44%)	17/43 (40%)
<b>Respuesta de DTG y DRV como componente del OBT</b>			
DTG y DRV	68/117 (58%)	60/117 (51%)	75/117 (64%)
Con DTG, sin DRV	61/112 (54%)	67/112 (60%)	71/112 (63%)
Sin DTG, con DRV	5/17 (29%)	8/17 (47%)	8/17 (47%)
Sin DTG, sin DRV	10/26 (38%)	11/26 (42%)	9/26 (35%)

<b>Género</b>			
Masculino	104 / 200 (52%)	102 / 200 (51%)	118 / 200 (59%)
Femenino	40 / 72 (56%)	44 / 72 (61%)	45 / 72 (63%)
<b>Raza</b>			
Caucásica	90 / 185 (49%)	92 / 185 (50%)	103 / 185 (56%)
Negra o afroamericana/otras	54 / 87 (62%)	54 / 87 (62%)	60 / 87 (69%)
<b>Edad (años)</b>			
<50	81 / 162 (50%)	81 / 162 (50%)	96 / 162 (59%)
≥50	63 / 110 (57%)	65 / 110 (59%)	67 / 110 (61%)

N = Número de sujetos en la cohorte aleatorizada.

OBT = Tratamiento de base optimizado. DRV= Darunavir; DTG = Dolutegravir

\* Incluye a los sujetos que nunca iniciaron un OBT, fueron asignados incorrectamente a la cohorte aleatorizada o tenían uno o más agentes ARV activos disponibles en el cribado, pero no los utilizaron como parte del OBT basal.

En la cohorte aleatorizada, la carga viral <200 copias de ARN del VIH-1/ml se alcanzó en el 68%, 69% y 64% de los sujetos en las semanas 24, 48 y 96, respectivamente. En estos puntos, la proporción de sujetos con una carga viral <400 copias de ARN del VIH-1/ml fue del 75%, 70% y 64%, respectivamente (ITT-E, algoritmo *Snapshot*). Los cambios medios en el recuento de células T CD4+ con respecto a los niveles basales siguieron aumentando con el tiempo (esto es, 90 células/mm<sup>3</sup> en la semana 24, 139 células/mm<sup>3</sup> en la semana 48 y 205 células/mm<sup>3</sup> en la semana 96). Según un subanálisis de la cohorte aleatorizada, los sujetos con los recuentos de células T CD4+ basales más bajos (<20 células/mm<sup>3</sup>) tuvieron un aumento similar en el recuento de células T CD4+ con el tiempo en comparación con los sujetos con un recuento de células T CD4+ basales más altos (>50, >100, >200 células/mm<sup>3</sup>).

**Tabla 11: Resultados virológicos (ARN del VIH-1 <40 copias/ml) en las semanas 24, 48 y 96 con fostemsavir (600 mg dos veces al día) más un tratamiento de base optimizado (cohorte no aleatorizada) en el ensayo BRIGHTE (población ITT-E, algoritmo *Snapshot*)**

	Fostemsavir 600 mg dos veces al día		
	Semana 24 (N = 99)	Semana 48 (N = 99)	Semana 96 (N = 99)
<b>ARN del VIH-1 &lt;40 copias/ml</b>	37%	38%	37%
<b>ARN del VIH-1 ≥40 copias/ml</b>	55%	53%	43%
Datos en la ventana no <40 copias/ml	44%	33%	15%
Interrupción por falta de eficacia	0%	2%	3%
Interrupción por otras razones sin supresión	2%	3%	6%
Cambio en el TAR	8%	14%	19%
<b>Sin datos virológicos</b>	8%	9%	19%
Razones			
Interrupción del estudio/medicamento por acontecimiento adverso o muerte	4%	7%	14%
Interrupción del estudio/medicamento por otros motivos	0%	2%	4%
Sin datos en la ventana, pero sí en el estudio	4%	0%	1%

En la cohorte no aleatorizada (sujetos sin ARV totalmente activos y aprobados disponibles en el cribado), la proporción de sujetos con ARN VIH-1 <200 copias/ml fue del 42%, 43% y 39%, y la proporción de sujetos con ARN del VIH-1 <400 copias/ml fue del 44%, 44% y 40%, en las semanas 24, 48 y 96, respectivamente (ITTE-E, algoritmo *Snapshot*). Los cambios medios en el recuento de células CD4+ con respecto a los niveles basales aumentaron con el tiempo: 41 células/mm<sup>3</sup> en la Semana 24, 64 células/mm<sup>3</sup> en la Semana 48 y 119 células/mm<sup>3</sup> en la Semana 96.

### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Rukobia en uno o más grupos de la población pediátrica con

infección por el VIH (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de temsavir tras la administración de fostemsavir es similar entre sujetos sanos e infectados por el VIH-1. En los sujetos infectados por el VIH-1, la variabilidad entre sujetos (CV%) en la  $C_{m\acute{a}x}$  y AUC de temsavir en plasma osciló entre el 20,5% y el 63% y en la  $C\tau$  entre el 20 y el 165%. La variabilidad entre sujetos en el aclaramiento oral y el volumen central de distribución oral estimada a partir del análisis farmacocinético de la población de sujetos sanos de estudios seleccionados de Fase I y de pacientes infectados por el VIH-1 fueron del 43% y 48%, respectivamente.

### Absorción

Fostemsavir es un profármaco que se metaboliza a temsavir por la fosfatasa alcalina en la superficie luminal del intestino delgado y generalmente no es detectable en plasma después de la administración oral. La fracción activa, temsavir, se absorbe fácilmente con una mediana de tiempo para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas ( $T_{m\acute{a}x}$ ) de 2 horas tras la administración (en ayunas). Temsavir se absorbe a través del intestino delgado y en el ciego/colon ascendente proximal.

En la Tabla 12 se muestran los parámetros farmacocinéticos tras la administración de dosis múltiples orales de fostemsavir 600 mg dos veces al día en sujetos adultos infectados por el VIH-1.

**Tabla 12: Parámetros farmacocinéticos de dosis múltiples de temsavir tras la administración oral de 600 mg de fostemsavir dos veces al día**

Parámetros farmacocinéticos	Media geométrica (CV%) <sup>a</sup>
$C_{m\acute{a}x}$ (µg/ml)	1,77 (39,9)
AUC (µg*h/ml)	12,90 (46,4)
$C_{12}$ (µg/ml)	0,478 (81,5)

a. En base a análisis de farmacocinéticas poblacionales con o sin comida, en combinación con otros medicamentos antirretrovirales.

CV = Coeficiente de variación.

La biodisponibilidad absoluta de temsavir fue del 26,9% tras la administración oral de una dosis única de 600 mg de fostemsavir.

### Efecto de la comida

La biodisponibilidad de temsavir (AUC) no se vio afectada por una comida estándar (aproximadamente 423 kcal, 36% de grasa) pero aumentó un 81% con una comida de alto contenido en grasas (aproximadamente 985 kcal, 60% de grasa) no considerándose clínicamente significativo. Independientemente del contenido calórico y en grasas, la comida no tuvo ningún impacto sobre la  $C_{m\acute{a}x}$  plasmática de temsavir.

### Distribución

Temsavir se une aproximadamente en un 88% a las proteínas plasmáticas humanas, en base a datos *in vivo*. La albúmina sérica humana es la principal contribuyente a la unión a proteínas plasmáticas de temsavir en humanos. El volumen de distribución de temsavir en estado estacionario ( $V_{ss}$ ) tras la administración intravenosa se estima en 29,5 l. La relación de la  $C_{m\acute{a}x}$  de radiocarbono total entre sangre y plasma fue de aproximadamente 0,74, lo que indica una asociación mínima del temsavir o sus metabolitos con los glóbulos rojos. La fracción libre de temsavir en plasma fue aproximadamente entre 12 y 18% en sujetos sanos, el 23% en sujetos con insuficiencia hepática grave, el 19% en sujetos con insuficiencia renal grave, y el 12% en pacientes infectados por el VIH-1.

## Biotransformación

*In vivo*, temsavir se metaboliza principalmente por la hidrólisis de la esterasa (36,1% de la dosis administrada) y secundariamente por vías oxidativas mediadas por el CYP3A4 (21,2% de la dosis administrada). Otros metabolitos que no son metabolizados por el CYP3A4 representan el 7,2% de la dosis administrada. La glucuronidación es una vía metabólica minoritaria (<1% de la dosis administrada).

El temsavir es ampliamente metabolizado, lo que explica que sólo el 3% de la dosis administrada se recupere en orina y heces humanas. Temsavir se biotransforma en dos metabolitos inactivos circulantes predominantes, el BMS-646915 (un producto de la hidrólisis) y el BMS-930644 (un producto de la N-desalquilación).

## Interacciones

No se prevén interacciones significativas cuando fostemsavir se administre conjuntamente con sustratos de CYPs, uridina difosfato glucuronil transferasas (UGT), gp-P, proteína de resistencia a múltiples fármacos (MRP)2, bomba exportadora de sales biliares (BSEP), polipéptido cotransportador de taurocolato sódico (NTCP), OAT1, OAT3, transportador de cationes orgánicos (OCT)1 y OCT2, en base a datos *in vitro* y clínicos de interacción farmacológica. Según datos *in vitro*, temsavir y sus dos metabolitos (BMS-646915 y BMS-930644) inhibieron la proteína de extrusión de toxinas y múltiples fármacos (MATE)1/2K; es poco probable que esta interacción tenga relevancia clínica.

## Eliminación

Temsavir tiene una vida media de eliminación de aproximadamente 11 horas. El aclaramiento plasmático de temsavir tras la administración intravenosa fue de 17,9 l/h, y el aclaramiento aparente (CL/F) tras la administración oral fue de 66,4 l/h. Tras la administración oral de una dosis única de 300 mg de fostemsavir marcado con C<sup>14</sup> en un estudio de equilibrio de masa en humanos, el 51% y el 33% de la radiactividad se recuperó en orina y heces, respectivamente. En base a la recolección limitada de bilis durante este estudio (3 a 8 horas después de la dosis), el aclaramiento biliar representó el 5% de la dosis radiactiva, lo que sugiere que una fracción de la excreción fecal proviene de la excreción biliar.

## Linealidad/No linealidad

Tras la administración única y repetida de fostemsavir comprimidos de liberación prolongada, los aumentos de la exposición al temsavir en plasma (C<sub>máx</sub> y AUC) fueron proporcionales a la dosis, o ligeramente superiores, en sujetos infectados por el VIH-1.

## Poblaciones especiales de pacientes

### *Población pediátrica*

La farmacocinética de temsavir no se ha evaluado en niños y adolescentes menores de 18 años.

### *Pacientes de edad avanzada*

El análisis farmacocinético poblacional de temsavir utilizando los datos en adultos infectados por el VIH-1 mostró que no había ningún efecto clínicamente relevante por la edad en la exposición a temsavir.

Los datos farmacocinéticos de temsavir en sujetos mayores de 65 años son limitados. Los pacientes de edad avanzada podrían ser más susceptibles a la prolongación del intervalo QT inducida por fármacos (ver sección 4.4).

### *Insuficiencia renal*

El efecto de la insuficiencia renal en la exposición a temsavir tras una dosis única de 600 mg de fostemsavir se evaluó en un estudio abierto en 30 sujetos adultos con función renal normal, insuficiencia renal leve, moderada o grave, y en sujetos con enfermedad renal terminal (ERT) en hemodiálisis (n=6 por grupo). Basado en aclaramiento de creatinina (CLCr), de la siguiente manera:  $60 \leq \text{CLCr} \leq 89$  (leve),  $30 \leq \text{CLCr} < 60$  (moderado),  $\text{CLCr} < 30$  (grave, y ERT en hemodiálisis) ml/min, no hubo ningún efecto clínicamente relevante de insuficiencia renal en los parámetros de exposición farmacocinética ( $C_{\text{máx}}$  y AUCs) de temsavir (total y libre). La media de la fracción libre de TMR para el grupo de insuficiencia renal grave fue aproximadamente un 58% más alta en comparación con el grupo de función renal normal. Los aumentos promedio predichos por el modelo de regresión en la TMR plasmática (fracción libre)  $C_{\text{máx}}$  y AUC fueron  $\leq 15\%$  y para AUC  $\leq 30\%$  para los grupos de IR leve, moderada y severa. La  $C_{\text{máx}}$  (unida y libre) fue menor que el umbral de  $C_{\text{máx}}$  de un aumento aproximado de 4,2 veces (7.500 ng/ml) establecido en base a la exposición-respuesta a temsavir. Temsavir no se eliminó fácilmente mediante hemodiálisis, con aproximadamente el 12,3% de la dosis administrada eliminada durante la sesión de hemodiálisis de 4 horas. La hemodiálisis iniciada 4 horas después de la administración de temsavir se asoció con un incremento medio del 46% en la  $C_{\text{máx}}$  total plasmática de temsavir y una disminución media del 11% en el AUC en relación con la farmacocinética fuera de hemodiálisis.

### *Insuficiencia hepática*

El efecto de la insuficiencia hepática en la exposición a temsavir después de una dosis única de 600 mg de fostemsavir se evaluó en un estudio abierto en 30 sujetos adultos con insuficiencia hepática normal (n=12), leve (clase A Child-Pugh, n=6), moderada (clase B Child-Pugh, n=6) y grave (clase C Child-Pugh, n=6). En los pacientes con insuficiencia hepática de leve a grave, el aumento de la exposición tanto a la  $C_{\text{máx}}$  como al AUC total y libre estuvo en el rango de 1,2 a 2,2 veces. Sin embargo, los límites superiores del IC 90% bilateral para el impacto de la insuficiencia hepática en el total plasmático y la  $C_{\text{máx}}$  de temsavir libre son más bajos que el umbral de  $C_{\text{máx}}$  de un aumento aproximado de 4,2 veces (7.500 ng/ml) establecido en base a la exposición-respuesta a temsavir (ver sección 5.1 Efectos en el electrocardiograma).

### *Género*

Análisis de farmacocinéticas poblacionales no indicaron ningún efecto clínicamente relevante en función del género en la exposición a temsavir. De los 764 sujetos incluidos en el análisis, 216 (28%) eran mujeres.

### *Raza*

Análisis de farmacocinéticas poblacionales no indicaron ningún efecto clínicamente relevante en función de la raza en la exposición a temsavir.

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

### Carcinogénesis y mutagénesis

Ni fostemsavir ni temsavir fueron mutagénicos o clastogénicos en pruebas *in vitro* en bacterias y células cultivadas de mamíferos, ni en un ensayo *in vivo* de micronúcleos en ratas. Fostemsavir no fue carcinogénico en estudios a largo plazo en ratones y ratas tras la administración oral por sonda durante un máximo de 26 y 100 semanas respectivamente.

### Toxicología para la reproducción

En ratas, la fertilidad masculina no se vio afectada por exposiciones a TMR hasta 125 veces la exposición humana a la DHR, a pesar de la toxicidad testicular y epididimal. La fertilidad femenina y el embarazo precoz tampoco se vieron afectados negativamente por exposiciones de hasta 186 veces la exposición humana a la DHR. A pesar de que se demostrara la exposición embriofetal en un estudio de distribución separado en ratas preñadas con administración oral de FTR- $C^{14}$ , no se observaron efectos en el desarrollo embriofetal en esta especie por exposiciones de hasta 200 veces la exposición humana a la DHR. En conejos, el desarrollo embriofetal tampoco se vio afectado por exposiciones de hasta 30



veces la exposición humana a la DHR. El desarrollo prenatal y postnatal, incluido el alcance de la pubertad y la memoria de aprendizaje en la descendencia, no se vio afectado en ratas por exposiciones de hasta 50 veces la exposición humana a la DHR. En exposiciones maternas que son hasta 130 veces el AUC humana en la DHR, se observó una menor viabilidad postnatal en la descendencia probablemente debida a una mayor exposición a TMR durante la lactancia. TMR está presente en la leche de las ratas en periodo de lactancia y en la sangre de las crías de rata expuestas durante la lactancia.

#### Toxicidad a dosis repetidas

Fostemsavir se ha evaluado en estudios de toxicidad a dosis repetidas en ratas (hasta 26 semanas) y en perros (hasta 39 semanas). Los estudios de telemetría cardiovascular indicaron que tanto FTR como TMR prolongaron mínimamente el intervalo QT en perros (aproximadamente de 8 a 18 ms) a concentraciones plasmáticas de TMR >2 veces la  $C_{\text{máx}}$  de RHD. Los principales hallazgos fueron la toxicidad testicular (degeneración del epitelio seminífero, disminución de la movilidad de los espermatozoides y alteraciones morfológicas de los espermatozoides), la toxicidad renal (disminución del pH de la orina, dilatación tubular renal, aumento del peso del riñón y del volumen de la orina), la toxicidad suprarrenal (angioectasia, aumento del tamaño y del peso de las glándulas) y la toxicidad hepática (depósitos de pigmentos biliares canaliculares hepáticos y depósitos de pigmentos de lipofuscina en las células de Kupffer). Estos hallazgos se observaron solo en ratas (en exposiciones sistémicas  $\geq 30$  veces la exposición clínica humana a 600 mg dos veces al día, basada en el AUC), excepto la toxicidad hepática notificada en perros (a exposiciones múltiples  $\geq 3$ ). La mayoría de estos efectos fueron dependientes de la duración y reversibles tras el cese del tratamiento.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Núcleo del comprimido

Hidroxipropilcelulosa  
Hipromelosa  
Sílice coloidal anhidra  
Estearato de magnesio

#### Recubrimiento del comprimido

Poli(vinil alcohol)  
Dióxido de titanio (E171)  
Macrogol 3350  
Talco  
Óxido de hierro amarillo (E172)  
Óxido de hierro rojo (E172)

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

3 años.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere ninguna condición especial de conservación.

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Frascos blancos de polietileno de alta densidad (por sus siglas en inglés, HDPE) dotados con cierres de seguridad a prueba de niños de polipropileno, con un precinto de polietileno termosellado por inducción. Cada envase consta de uno o tres frascos, cada uno con 60 comprimidos de liberación prolongada.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 04 de febrero de 2021

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

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

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

### **• Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IP para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

### **• Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**ESTUCHE**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Rukobia 600 mg comprimidos de liberación prolongada  
fostemsavir

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido de liberación prolongada contiene fostemsavir trometamina equivalente a 600 mg de fostemsavir.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimido de liberación prolongada  
60 comprimidos de liberación prolongada

180 (3 frascos de 60) comprimidos de liberación prolongada

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**13. NÚMERO DE LOTE <, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO >**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

rukobia

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

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:



**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**ETIQUETA DEL FRASCO**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Rukobia 600 mg comprimidos de liberación prolongada  
fostemsavir

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido de liberación prolongada contiene fostemsavir trometamina equivalente a 600 mg de fostemsavir.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

60 comprimidos de liberación prolongada

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

ViiV Healthcare BV

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/20/1518/001

EU/1/20/1518/002

**13. NÚMERO DE LOTE <, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO >**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

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

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

## **B. PROSPECTO**

## Prospecto: información para el paciente

### Rukobia 600 mg comprimidos de liberación prolongada fostemsavir

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es Rukobia y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Rukobia
3. Cómo tomar Rukobia
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Rukobia
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Rukobia y para qué se utiliza

Rukobia contiene fostemsavir y es un tipo de medicamento antirretroviral frente al VIH conocido como *inhibidor del acoplamiento* (IA). Actúa uniéndose al virus e impidiendo que se adhiera a las células sanguíneas.

Rukobia se utiliza en combinación con otros medicamentos antirretrovirales (terapia combinada), para tratar la infección por el VIH en adultos con opciones de tratamiento limitadas (otros medicamentos antirretrovirales no son lo suficientemente eficaces o no son adecuados).

Rukobia no cura la infección por el VIH; reduce la cantidad de virus en su cuerpo y lo mantiene en un nivel bajo. Dado que el VIH reduce el número de células CD4 en el cuerpo, mantener el VIH a un nivel bajo también aumenta el recuento de células CD4 en la sangre. Las células CD4 son un tipo de glóbulo blanco que son importantes para ayudar a su cuerpo a combatir infecciones.

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Rukobia

##### No tome Rukobia

- si es **alérgico a fostemsavir** o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- si está tomando alguno de estos medicamentos:
  - **carbamazepina** o **fenitoína** (utilizados para tratar la **epilepsia** y prevenir las convulsiones (ataques))
  - **mitotano** (utilizado para tratar varios tipos de **cáncer**)
  - **enzalutamida** (utilizado para tratar el **cáncer de próstata**)
  - **rifampicina** (utilizado para tratar algunas **infecciones bacterianas** como la **tuberculosis**)

- productos que contengan **Hierba de San Juan** (*Hypericum perforatum*) (un producto a base de plantas utilizado para tratar la **depresión**).

➔ **Si cree que algo de esto le aplica, no tome Rukobia** hasta que lo haya consultado con su médico.

### **Advertencias y precauciones**

#### **Situaciones a las que debe estar atento**

Algunas personas que toman medicamentos para tratar la infección por el VIH desarrollan otros trastornos, que pueden ser graves. Estos incluyen:

- síntomas de infección e inflamación
- dolor en las articulaciones, rigidez y problemas de huesos.

Usted necesita saber a qué signos y síntomas importantes debe estar atento mientras esté tomando Rukobia.

➔ Vea la sección 4 de este prospecto.

#### **Antes de tomar Rukobia, su médico debe saber**

- si tiene o ha tenido un **problema cardíaco**, o si nota algún cambio inusual en los latidos de su corazón (como latidos demasiado rápidos o demasiado lentos). Rukobia puede afectar al ritmo cardíaco.
- si tiene o ha tenido una **enfermedad del hígado**, incluida hepatitis B o C.

➔ **Consulte a su médico** si esto le aplica. Es posible que necesite revisiones adicionales, incluyendo análisis de sangre, mientras toma su medicación.

#### **Necesitará análisis de sangre periódicos**

Mientras esté tomando Rukobia, su médico le pedirá análisis de sangre periódicos para medir la cantidad de VIH en su sangre y para detectar efectos adversos. Hay más información sobre estos efectos adversos en la **sección 4** de este prospecto.

#### **Mantenga un contacto regular con su médico**

Rukobia ayuda a controlar su enfermedad, pero no cura la infección por el VIH. Debe seguir tomándolo cada día para evitar que su enfermedad empeore. Debido a que Rukobia no cura la infección por el VIH, es posible que siga desarrollando otras infecciones y enfermedades relacionadas con la infección por el VIH.

➔ **Manténgase en contacto con su médico, y no deje de tomar Rukobia** sin consultar antes con su médico.

#### **Niños y adolescentes**

Rukobia no está recomendado para menores de 18 años, ya que no se ha estudiado en este grupo de edad.

#### **Otros medicamentos y Rukobia**

**Informe a su médico o farmacéutico** si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

#### **Rukobia no debe tomarse con algunos medicamentos**

No tome Rukobia si está tomando alguno de estos medicamentos:

- **carbamazepina**, o **fenitoína**, para tratar la **epilepsia** y prevenir las convulsiones
- **mitonato**, para tratar varios tipos de **cáncer**
- **enzalutamida**, para tratar el **cáncer de próstata**
- **rifampicina**, para tratar **algunas infecciones bacterianas** como la **tuberculosis**

- productos que contengan **Hierba de San Juan** (*Hypericum perforatum*) (un producto a base de plantas para tratar la **depresión**).

#### **Este medicamento no se recomienda con Rukobia:**

- elbasvir/grazoprevir, para tratar la **infección de la hepatitis C**.
- ➔ **Informe a su médico o farmacéutico** si está siendo tratado con este medicamento.

#### **Algunos medicamentos pueden afectar al funcionamiento de Rukobia**

O aumentar la probabilidad de sufrir efectos adversos. Rukobia también puede afectar al funcionamiento de otros medicamentos.

**Informe a su médico** si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- amiodarona, disopiramida, ibutilida, procainamida, quinidina o sotalol, utilizados para tratar **afecciones cardíacas**
  - **estatinas** (atorvastatina, fluvastatina, pitavastatina, rosuvastatina o simvastatina), utilizadas para **reducir los niveles de colesterol**
  - etinilestradiol, utilizado para el **control de natalidad**
  - tenofovir alafenamida, utilizado como **antiviral**.
- ➔ **Informe a su médico o farmacéutico** si está tomando alguno de estos. Su médico puede decidir ajustar su dosis o considerar que necesita revisiones adicionales.

#### **Embarazo**

Si está **embarazada** o cree que **podría estar embarazada**, o tiene **intención de quedarse embarazada**, **no tome Rukobia** sin consultarlo con su médico. **Su médico** le comentará el beneficio para usted y el riesgo para su bebé de tomar Rukobia mientras está embarazada.

#### **Lactancia**

**No se recomienda** que las mujeres que conviven con el VIH den el pecho porque la infección por VIH puede transmitirse al bebé a través de la leche materna.

**Se desconoce** si los componentes de Rukobia pueden pasar a la leche materna y dañar a su bebé. Si está dando el pecho o piensa en dar el pecho, **debe consultar con su médico lo antes posible**.

#### **Conducción y uso de máquinas**

Rukobia puede hacer que se sienta mareado y/o tener otros efectos adversos que le hagan estar menos atento.

➔ No conduzca ni maneje maquinaria, a menos que esté seguro de que no le afecta.

### **3. Cómo tomar Rukobia**

**Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico.** En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

- **La dosis recomendada** de Rukobia es un comprimido de 600 mg, dos veces al día.
- **El comprimido de Rukobia debe tragarse entero**, con un poco de líquido. **No mastique, triture o parta los comprimidos** – si lo hace, existe peligro de que el medicamento se libere en su cuerpo demasiado rápido.
- Puede tomar Rukobia **con o sin comida**.

#### **Si toma más Rukobia del que debe**

Si excede el número de comprimidos de Rukobia, **contacte con su médico o farmacéutico**. Si es posible, muéstreles la caja de Rukobia.

### **Si olvidó tomar Rukobia**

Tómelo tan pronto como se acuerde. Sin embargo, si ya prácticamente es el momento de su próxima dosis, omita la dosis olvidada y vuelva a su horario regular. **No tome una dosis doble** para compensar las dosis olvidadas. Si no está seguro de qué hacer, **consulte a su médico o farmacéutico**.

### **Si interrumpe el tratamiento con Rukobia**

No interrumpa el tratamiento con Rukobia sin consultarlo antes con su médico.

Para controlar su infección por el VIH y evitar que su enfermedad empeore, tome Rukobia durante el tiempo que su médico le recomiende. No interrumpa el tratamiento a menos que su médico se lo indique.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. **Por lo que, es muy importante que informe a su médico sobre cualquier cambio que se produzca en su salud.**

**Los síntomas de infección e inflamación son frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

Las personas con infección avanzada por el VIH (SIDA) presentan el sistema inmunitario debilitado, y son más propensas a desarrollar infecciones graves (*infecciones oportunistas*). Cuando comienzan el tratamiento, el sistema inmunitario se fortalece, por lo que el cuerpo comienza a combatir estas infecciones.

Pueden desarrollarse síntomas de infección e inflamación causados por:

- infecciones antiguas y ocultas que vuelven a aparecer a medida que el cuerpo las combate
- o bien el sistema inmunitario que por error ataca al tejido corporal sano (*trastornos autoinmunes*).

Los síntomas de trastornos autoinmunes pueden aparecer muchos meses después de que empiece a tomar medicamentos para tratar su infección por el VIH.

Estos síntomas pueden incluir:

- **debilidad muscular y/o dolor muscular**
- **dolor o hinchazón de las articulaciones**
- **debilidad** que comienza en las manos y pies y que asciende hacia el tronco del cuerpo
- **palpitaciones o temblores**
- **excesiva inquietud y movimiento** (*hiperactividad*).

**Si tiene algún síntoma de infección e inflamación** o si nota cualquiera de los síntomas anteriores:

- ➔ **Informe a su médico inmediatamente.** No tome otros medicamentos para la infección sin consultar antes con su médico.

**Efectos adversos muy frecuentes** (pueden afectar a **más de 1 de cada 10 personas**):

- náuseas
- diarrea
- malestar (*vómitos*)
- dolor de estómago (*dolor abdominal*)
- dolor de cabeza
- erupción.

- ➔ **Consulte a su médico** si presenta alguno de estos efectos adversos.

### **Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):**

- indigestión (*dispepsia*)
- falta de energía (*fatiga*)
- alteración del ritmo cardiaco observada en el *electrocardiograma* (*intervalo QT prolongado*)
- dolor muscular (*mialgia*)
- sensación de somnolencia
- mareo
- alteración del gusto (*disgeusia*)
- gases
- dificultad para dormir (*insomnio*)
- picor (*prurito*).

→ **Consulte a su médico** si presenta alguno de estos efectos adversos.

Algunos efectos adversos puede que sólo se observen en los análisis de sangre y puede que no aparezcan inmediatamente después de comenzar a tomar Rukobia.

Efectos adversos frecuentes que pueden aparecer en los análisis de sangre son:

- aumento en los niveles de enzimas producidas en los músculos (*creatinfosfoquinasa*; un indicador de daño muscular)
- aumento en los niveles de creatinina, un indicador del funcionamiento de los riñones
- aumento de los niveles de enzimas producidas en el hígado (*transaminasas*, un indicador de daño hepático).

### **Otros efectos adversos que pueden aparecer en análisis de sangre**

En algunas personas se han producido otros efectos adversos, pero se desconoce su frecuencia exacta:

- aumento de la *bilirrubina* (una sustancia producida en el hígado) en sangre.

### **Dolor en las articulaciones, rigidez y problemas de huesos**

Algunas personas en tratamiento combinado para el VIH-1 desarrollan *osteonecrosis*. En esta afección, partes del tejido óseo mueren debido al menor aporte de sangre a los huesos. Las personas pueden ser más propensas a padecer esta afección:

- si han tomado un tratamiento combinado durante un largo tiempo
- si también están tomando medicamentos antiinflamatorios llamados corticosteroides
- si beben alcohol
- si su sistema inmunitario está muy debilitado
- si tienen sobrepeso.

### **Los signos de la osteonecrosis incluyen:**

- rigidez en las articulaciones
- molestias y dolores en las articulaciones (en especial en la cadera, rodilla u hombro)
- dificultad de movimiento.

Si nota alguno de estos síntomas:

→ **Informe a su médico.**

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación](#) incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de Rukobia**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.



No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y frasco después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere ninguna condición especial de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de Rukobia**

- El principio activo es fostemsavir. Cada comprimido contiene fostemsavir trometamina equivalente a 600 mg de fostemsavir.
- Los demás componentes son hidroxipropilcelulosa, hipromelosa, sílice coloidal anhidra, estearato de magnesio, poli(vinil alcohol), dióxido de titanio (E171), macrogol 3350, talco, óxido de hierro amarillo (E172), óxido de hierro rojo (E172).

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

Los comprimidos de liberación prolongada de Rukobia 600 mg son de color beige, ovalados, biconvexos, de aproximadamente 19 mm de longitud, 10 mm de ancho y 8 mm de grosor, recubiertos con una película y marcados con el código 'SV 1V7' en una cara.

Cada envase contiene uno o tres frascos, cada uno con 60 comprimidos de liberación prolongada.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **Titular de la autorización de comercialización**

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

### **Responsable de la fabricación**

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

ViiV Healthcare BV  
Тел.: + 359 2 80018205

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 372 8002640

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**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

**Lietuva**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 370 80000334

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 36 80088309

**Malta**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 356 80065004

**Nederland**

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

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

VIIIVHIV 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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

ViiV Healthcare S.r.l  
Tel: + 39 (0)45 9212611

**Κύπρος**

ViiV Healthcare BV  
Τηλ: + 357 80070017

**Latvija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 371 80205045

**Slovenská republika**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 421 800500589

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Fecha de la última revisión de este prospecto:** {MM/AAAA}.

**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.