



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-108889076-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2023-108889076-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GSK BIOPHARMA ARGENTINA S.A., representante de ViiV HEALTHCARE UK LTD., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada RUKOBIA / FOSTEMSAVIR, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA, FOSTEMSAVIR (COMO FOSTEMSAVIR TROMETAMINA 724,56 mg) 600 mg; aprobado por Certificado N° 59.584.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma GSK BIOPHARMA ARGENTINA S.A., representante de ViiV HEALTHCARE UK LTD., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada denominada RUKOBIA / FOSTEMSAVIR, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA, FOSTEMSAVIR (COMO FOSTEMSAVIR TROMETAMINA 724,56 mg) 600 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2023-118073985-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2023-118074167-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 59.584, consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3°.- Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de copia autenticada de la presente Disposición, con los proyectos de prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2023-108889076-APN-DGA#ANMAT

Jfs

MBV

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

RUKOBIA FOSTEMSAVIR 600 mg Comprimidos de liberación prolongada

Venta Bajo Receta Archivada

Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Usted puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera tener. Vea la parte final de la Sección 4 para información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea la totalidad de este prospecto cuidadosamente antes de empezar a tomar este medicamento porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto. Usted puede necesitar leerlo nuevamente.
- Si tiene alguna otra pregunta, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento ha sido recetado solamente para usted. No debe dárselo a otras personas. Puede perjudicarles, aun cuando sus síntomas de enfermedad sean los mismos que los suyos.
- Si experimenta algún efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico. Esto incluye cualquier efecto adverso posible no listado en este prospecto. (Ver "Contenido del prospecto –punto 4")

Contenido del prospecto

1. Qué es RUKOBIA y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de tomar RUKOBIA
3. Cómo tomar RUKOBIA
4. Posibles efectos adversos
5. Como conservar RUKOBIA
6. Contenido del envase y otra información
7. Leyendas finales

1. Qué es RUKOBIA y para qué se utiliza

RUKOBIA contiene fostemsavir y es un tipo de medicamento antirretroviral para el VIH conocido como *inhibidor del attachment* (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, 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 tomar RUKOBIA

No tome RUKOBIA:

- si es **alérgico a fostemsavir** o a alguno de los demás componentes de este medicamento (listados en la Sección 6)
- si está tomando alguno de estos medicamentos:
 - **carbamazepina** o **fenitoína** (utilizados para tratar la **epilepsia** y prevenir 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.

Página 1 de 6

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:

- infecciones 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.

→ Lea 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 de edad, ya que no se ha estudiado en este grupo etario.

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 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).

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** si está tomando alguno de estos. Su médico puede decidir ajustar su dosis o considerar que necesita revisiones adicionales.

Embarazo

Si está **embarazada** o **crea que podría estar embarazada**, o tiene **intención de quedar embarazada**, **no tome RUKOBIA** sin consultarlo con su médico. **Su médico** discutirá con usted el riesgo-beneficio para usted y su bebé de tomar RUKOBIA mientras está embarazada.

Se solicita a las mujeres que queden embarazadas durante el tratamiento con RUKOBIA comunicarse con GSK Biopharma Argentina S.A. al teléfono 0800 220 4752.

Lactancia

No se recomienda que las mujeres que conviven con el VIH amamenten 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 amamantando o piensa en la lactancia materna, **debe consultar con su médico lo antes posible**.

Se solicita a las mujeres que estén período de lactancia durante el tratamiento con RUKOBIA comunicarse con GSK Biopharma Argentina S.A. al teléfono 0800 220 4752.

Conducción y uso de máquinas

RUKOBIA puede hacer que se sienta mareado y/o tener otros efectos adversos que reducen su atención.

→ No conduzca ni utilice 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 a su médico o farmacéutico**. Si es posible, muéstreles la caja de RUKOBIA.

Si olvidó tomar RUKOBIA

Tómelo tan pronto como lo recuerde. Sin embargo, si ya es la hora de su próxima dosis, omita la dosis olvidada y vuelva a su horario habitual. **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, consulte 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
- el sistema inmune 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**):

- Sensación de malestar (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 desarrollan una condición llamada *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 inmune 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.**

Informe de efectos adversos

Si usted padece efectos adversos, consulte a su médico. Esto incluye posibles efectos adversos no listados en este prospecto. Al informar los efectos adversos usted puede ayudar a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Para reportar efectos adversos puede comunicarse con GSK Biopharma Argentina S.A. al 0800 220 4752.

5. Como conservar RUKOBIA

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

No tome este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en la caja y frasco. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Conservar RUKOBIA a una temperatura inferior a 30 °C.

No tire los medicamentos por los desagües ni con los residuos domiciliarios. Pregunte a su farmacéutico cómo tirar los medicamentos que ya no utilice. Estas medidas ayudarán a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase y otra información

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).

RUKOBIA se presenta en envases que contienen 60 comprimidos de liberación prolongada.

LIBRE DE GLUTEN

7. Leyendas finales

Este folleto resume la información más importante de RUKOBIA, para mayor información y ante cualquier duda CONSULTE A SU MÉDICO. Mantenga este medicamento fuera del alcance de los niños.

No use este medicamento si la etiqueta o el envase está dañado.

Usted puede tomar RUKOBIA hasta el último día del mes indicado en el envase. No tome RUKOBIA luego de la fecha de vencimiento.

Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 59.584.

Directora Técnica: Clarisa del Campo - Farmacéutica.

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

Importado por: GSK Biopharma Argentina S.A. - Lab.: Heredia 563, (C1427CNG) CABA, Argentina. Adm.: Av. del Libertador 7202, piso 4, (C1429BMS), CABA, Argentina.

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A GSK Biopharma Argentina S.A. – 0800 220 4752.

EMA/H/C/005011-IG1531

Fecha de la última revisión: .../.../.... - Disp. N°

Las marcas son propiedad de o licenciadas al grupo de compañías ViiV Healthcare.

© 20XX Grupo de compañías ViiV Healthcare o sus licenciantes.



VIZZI Noelia Claudia
CUIL 27288153472



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-108889076- GSK - inf pacientes - Certificado N59.584

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.10.04 14:56:12 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.10.04 14:56:13 -03:00

RUKOBIA
FOSTEMSAVIR 600 mg
Comprimidos de liberación prolongada
Administración oral

Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido de liberación prolongada de RUKOBIA contiene:

Fostemsavir trometamina 724,56 mg (equivalente a Fostemsavir 600,00 mg); Hidroxipropil celulosa microcristalina 206,70 mg; Hipromelosa tipo 2208 169,13 mg; Silica coloidal anhidra 19,11 mg; Estearato de magnesio 4,50 mg; Alcohol polivinílico (E1203) 22,48 mg; Dióxido de titanio (E171) 13,38 mg; Polietilenglicol 3350 (E1521) 11,35 mg; Talco (E553b) 8,32 mg; Óxido de hierro amarillo (E172) 0,65 mg; Óxido de hierro rojo (E172) 0,03 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

INDICACIONES

RUKOBIA, en combinación con otros antirretrovirales, está indicado para el tratamiento de adultos con infección por VIH-1 multirresistente al tratamiento, para quienes -de otro modo- no es posible construir un tratamiento antirretroviral supresor.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

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 **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades farmacodinámicas**). Temsavir se une directamente a la subunidad gp120 dentro 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 y la infección de las células huésped.

Efectos farmacodinámicos

Actividad antiviral en cultivo celular

Temsavir mostró una actividad variable en múltiples subtipos del VIH-1. El valor de CI_{50} de temsavir osciló de 0,01 a >2.000 nM frente a cepas clínicas aisladas de los subtipos A, B, B', C, D, F, G y CRF01_AE en células mononucleares de sangre periférica (PBMC, por sus siglas en inglés). Temsavir no fue activo contra el 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 **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

En comparación con un panel de 1.337 cepas aisladas testadas con el ensayo PhenoSense Entry, el valor medio de CI_{50} fue 1,73 nM (rango de 0,018 a >5.000 nM). Las cepas evaluadas 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 cepas con valores de CI_{50} de temsavir >100 nM). Basado en los datos disponibles, CRF01_AE se considera naturalmente resistente 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 temsavir *in vitro* con otras drogas, 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 pasaje seriado de las cepas de laboratorio LAI, NL4-3, 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 1).

Tabla 1: 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 otros antirretrovirales (ARV). Temsavir conservó la actividad contra virus resistentes al INSTI raltegravir; el NNRTI rilpivirina; los NRTI abacavir, lamivudina, tenofovir, zidovudina; los PI atazanavir y darunavir y el inhibidor de la fusión de gp41 enfuvirtida.

Algunos virus con tropismo CCR5 y resistentes a maraviroc mostraron una sensibilidad reducida a temsavir. Tanto el ibalizumab, inhibidor post-acoplamiento directo del CD4, como el inhibidor pre-acoplamiento dirigido a gp120 fostemsavir, desarrollan mutaciones asociadas a resistencia en gp120. En las cepas clínicas aisladas, cinco de los siete virus resistentes a ibalizumab conservaron la sensibilidad a temsavir mientras que los otros dos virus tenían una susceptibilidad reducida tanto a temsavir (sensibilidad >1.400 veces menor) como a ibalizumab.

Además, maraviroc, ibalizumab y enfuvirtida conservaron la actividad frente a mutantes sitio-dirigidos con sensibilidad reducida a temsavir o frente a envolturas clínicas con una sensibilidad reducida a temsavir en el baseline y que contienen las mutaciones S375H, M426L o M426L más M475I.

Respuesta virológica en el Día 8 por genotipo y fenotipo en BRIGHT E

El efecto de los polimorfismos asociados a la resistencia a gp120 (RAP, por sus siglas en inglés) sobre la respuesta a la monoterapia funcional con fostemsavir en el Día 8 se evaluó en el estudio en Fase III (BRIGHT E [205888]) en sujetos adultos altamente experimentados al tratamiento. 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 log₁₀ en el ARN del VIH-1 en comparación con los sujetos sin mutaciones en estos sitios (Tabla 2).

El *fold change* en la susceptibilidad a temsavir para las cepas de sujetos en el screening fue muy variable, oscilando entre 0,06 y 6.651. Se evaluó el efecto del screening 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 3). 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 2: Categoría de respuesta virológica en el Día 8 (cohorte aleatorizada) según la presencia de polimorfismos asociados a la resistencia (RAP) de gp120 en el baseline - Población ITT-E

	n	Cohorte aleatorizada FTR 600 mg BID (n=203) n (%)			
		Categoría de respuesta ^a			Ausencia ^b
		$>1,0 \log_{10}$	$>0,5 \text{ a } \leq 1,0 \log_{10}$	$\leq 0,5 \log_{10}$	
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 del VIH-1 (\log_{10} c/ml) del Día 1 al Día 8, n (%)

b. Sujetos con categoría de respuesta virológica al 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 3: Categoría de respuesta virológica en el Día 8 (cohorte aleatorizada) por fenotipo en el baseline: Población ITT-E

Categoría de cambio basal de Tamsavir CI_{50} <i>Fold Change</i>	Respuesta virológica al Día 8 (Disminución $>0,5 \log_{10}$ en el ARN del VIH-1 desde el Día 1 al Día 8) n=203
Valor CI_{50} 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, tamsavir mostró una actividad antiviral considerablemente reducida frente a cepas 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 CE_{50} >4.747 veces y mutaciones de gp120 en S375H y M475I en el baseline) no respondió a fostemsavir en el Día 8. El segundo sujeto (FC de la CE_{50} de 298 veces y mutación en S375N de gp120 en el baseline) 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 (OBT, por sus siglas en inglés), 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 4). En general, el 50% (26/52) de los virus de los sujetos evaluados con falla virológica en la cohorte aleatorizada tenían sustituciones genotípicas emergentes al 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 fallo en las cepas 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 las cepas 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 menor frecuencia) S375H/M, M434I y M475I, el 88% (22/25) tenían un índice de FC₅₀ 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 las cepas virales aisladas de pacientes con fracaso virológico en la cohorte aleatorizada tenían resistencia genotípica o fenotípica a al menos un fármaco del OBT en el screening y en 48% (31/64) de los fallos virológicos con los datos posteriores al baseline, las cepas aisladas tenían 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 4). Si bien la proporción de virus con mutaciones asociadas a la resistencia de gp120 en el screening fue similar entre los pacientes de las cohortes aleatorizada y no aleatorizada, la proporción de cepas virales 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 fallo en cepas 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 las cepas 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 screening y en el 55% (27/49) de los fallos virológicos con los datos posteriores al basal, las cepas presentaron resistencia emergente a al menos un fármaco de la OBT.

Tabla 4: Fracasos virológicos en el estudio BRIGHT E

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

a. Mutaciones en las posiciones: S375, M426, M434, M475.

b. Mutaciones: S375H, S375M, S375N, M426L, M434I, M475I.

c. La relación de cambio de CI₅₀ 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 administración oral de placebo, fostemsavir 1.200 mg una vez al día, fostemsavir 2.400 mg dos veces al día y moxifloxacin 400 mg (control activo) en secuencia aleatoria. 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 baseline 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 superior del 90%) para el cambio ajustado por placebo desde el baseline 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_{máx} media de temsavir aproximadamente 4,2 veces menor que la concentración de temsavir prevista para aumentar el intervalo QTcF en 10 milisegundos (ver sección **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Eficacia clínica

La eficacia de fostemsavir en sujetos adultos con infección por VIH altamente experimentados se basa en los datos de un estudio BRIGHT E (205888) de Fase III, parcialmente aleatorizado, internacional, doble ciego y controlado con placebo, llevado a cabo en 371 sujetos con infección VIH-1 altamente experimentados 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 baseline debido a resistencia, intolerancia, contraindicación u otras causas de seguridad.

En el screening, 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. 272 sujetos recibieron fostemsavir enmascarado, 600 mg dos veces al día (n=203), o 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 (OBT, por sus siglas en inglés). La cohorte aleatoria proporciona evidencia primaria sobre la eficacia de fostemsavir.

Dentro de la cohorte no aleatorizada, 99 sujetos sin ARV completamente activos y aprobados disponibles en el screening, 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 5: Resumen de las características demográficas y basales de la población ITT-E del estudio BRIGHTE

	Cohorte aleatorizada			Cohorte no aleatorizada FTR 600 mg BID (n=99)	TOTAL (n=371)
	Placebo ^a (n=69)	FTR 600 mg BID (n=203)	Total (n=272)		
Género, n (%)					
Masculino	57 (83)	143 (70)	200 (74)	89 (90)	289 (78)
Edad (años^b)					
Mediana	45,0	48,0	48,0	50,0	49,0
≥65, n (%)	1 (1)	9 (4)	10 (4)	2 (2)	12 (3)
Raza, n (%)					
Caucásica	48 (70)	137 (67)	185 (68)	74 (75)	259 (70)
ARN del VIH-1 basal (log₁₀ c/ml)					
Mediana	4,6	4,7	4,7	4,3	4,6
CD4+ basal (células/mm³)					
Mediana	100,0	99,0	99,5	41,0	80,0
CD4+ basal (células/mm³), n (%)					
<20	17 (25)	55 (27)	72 (26)	40 (40)	112 (30)
<200	49 (71)	150 (73)	199 (72)	79 (79)	278 (75)
Antecedentes de SIDA, n (%)^c					
Sí	61 (88)	170 (84)	231 (85)	89 (90)	320 (86)
Número de años en tratamiento por infección del VIH, n (%)					
>15	40 (58)	142 (69)	182 (67)	80 (81)	262 (70)
Número de regímenes de ARV previos (incluyendo el régimen actual fallido) n (%)					
5 o más	57 (83)	169 (83)	226 (83)	90 (91)	316 (85)
Número de fármacos completamente activos en su OBT n (%)					
0	1 (1)	15 (7)	16 (6)	80 (81)	96 (26)
1	34 (49)	108(53)	142 (52)	19(19) ^d	161 (43)
2	34 (49)	80(39)	114 (42)	0	114 (31)
Número con antecedentes de coinfección de hepatitis B y/o C					
n (%)	6 (9)	15 (7)	21 (8)	8 (9)	29 (8)

- Los sujetos asignados al azar al grupo placebo recibieron fostemsavir 600 mg BID durante la fase abierta.
- La edad se imputa cuando no se proporciona la fecha de nacimiento completa.
- Antecedentes de SIDA = Sí, si el sujeto tiene un recuento de CD4+ Nadir <200 células/mm³, o si la respuesta a "¿Tiene el sujeto SIDA?" en el historial de enfermedad del CRD es Sí.
- 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 log₁₀, respectivamente; p<0,0001, población por intención de tratar expuesta [ITT-E]) (Tabla 6).

Tabla 6: Cambio del log₁₀ ARN del VIH-1 plasmático (copias/ml) desde el Día 1 al Día 8 (cohorte aleatorizada) en el estudio BRIGHTE – población ITT-E

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

- Media ajustada por el log₁₀ 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 $>0,5 \log_{10} \text{ c/ml}$ y $>1 \log_{10} \text{ c/ml}$, 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 $>1.000 \text{ c/ml}$ alcanzaron una mediana de disminución en la carga viral de $1,02 \log_{10} \text{ c/ml}$ en el Día 8, comparado con la disminución de $0,00 \log_{10} \text{ c/ml}$ en sujetos tratados con placebo enmascarado.

La mediana del cambio del $\log_{10} \text{ c/ml}$ 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 7).

Tabla 7: Cambio del ARN del VIH-1 ($\log_{10} \text{ c/ml}$) desde el Día 1 al Día 8 por subtipo de VIH en el baseline

Cohorte aleatorizada con FTR 600 mg BID (n=203)								
Cambio del ARN del VIH-1 plasmático ($\log_{10} \text{ copias/ml}$) del Día 1 al Día 8								
Subtipo de VIH en el baseline	n	Media	SD	Mediana	Q1	Q3	Mín.	Máx.
n	199 ^a	-0,815	0,7164	-0,877	-1,324	-0,317	-2,70	1,25
B	159 ^a	-0,836	0,7173	-0,923	-1,360	-0,321	-2,70	1,25
F1	14	-0,770	0,6478	-0,760	-1,287	-0,417	-1,61	0,28
BF1	10	-0,780	0,5515	-0,873	-1,074	-0,284	-1,75	-0,01
C	6	-0,888	0,6861	-0,823	-1,155	-0,558	-2,02	0,05
A1	2	-0,095	0,3155	-0,095	-0,318	0,128	-0,32	0,13
AE	1	0,473		0,473	0,473	0,473	0,47	0,47
Otros ^b	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 8 y 9 para las cohortes aleatorizadas y no aleatorizadas, respectivamente.

Tabla 8: 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 estudio 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)
ARN del VIH-1 <40 copias/ml	53%	54%	60%
ARN del VIH-1 ≥40 copias/ml	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 ARV	6%	7%	8%
Sin datos virológicos	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%
ARN del VIH-1 <40 copias/ml por covariables basales n/n (%)			
Carga viral plasmática en el basal (copias/ml)			
<100.000	116/192 (60%)	118/192 (61%)	124/192 (65%)
≥100.000	28/80 (35%)	28/80 (35%)	39/80 (49%)
Recuento de CD4+ basales (células/mm³)			
<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%)
Número de clases de antirretrovirales (ARV) totalmente activas y disponibles en el OBT en el baseline			
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%)
Respuesta de DTG como componente del OBT			
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%)
Respuesta de DTG y DRV como componente del OBT			
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%)
Género			
Masculino	104/200 (52%)	102/200 (51%)	118/200 (59%)
Femenino	40/72 (56%)	44/72 (61%)	45/72 (63%)
Raza			
Caucásica	90/185 (49%)	92/185 (50%)	103/185 (56%)
Negra o afroamericana/otras	54/87 (62%)	54/87 (62%)	60/87 (69%)
Edad (años)			
<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 screening, pero no los utilizaron como parte del OBT basal.

En la cohorte aleatorizada, la carga viral de ARN del VIH-1 <200 copias /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 carga viral ARN del VIH-1 <400 copias /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/mm³ en la Semana 24, 139 células/mm³ en la Semana 48 y 205 células/mm³ 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/mm³) 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/mm³).

Tabla 9: 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 estudio BRIGHT E (población ITT-E, algoritmo *Snapshot*)

	Fostemsavir 600 mg dos veces al día		
	Semana 24 (n=99)	Semana 48 (n=99)	Semana 96 (n=99)
ARN del VIH-1 <40 copias/ml	37%	38%	37%
ARN del VIH-1 ≥40 copias/ml	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 ARV	8%	14%	19%
Sin datos virológicos	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 screening), la proporción de sujetos con ARN del 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/mm³ en la Semana 24, 64 células/mm³ en la Semana 48 y 119 células/mm³ en la Semana 96.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los estudios realizados con RUKOBIA en uno o más grupos de la población pediátrica con infección por el VIH (ver sección **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN** para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de temsavir tras la administración de fostemsavir es similar entre sujetos sanos e con infección por el VIH-1. En los sujetos con infección por el VIH-1, la variabilidad entre sujetos (CV%) en la C_{máx} y AUC de temsavir en plasma osciló entre el 20,5% y el 63% y en la C_τ entre el 20% y el 165%. La variabilidad entre sujetos en el clearance 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 con infección 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 10 se muestran los parámetros farmacocinéticos tras la administración de dosis múltiples orales de fostemsavir 600 mg dos veces al día en sujetos adultos con infección por el VIH-1.

Tabla 10: 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%) ^a
$C_{m\acute{a}x}$ ($\mu\text{g/ml}$)	1,77 (39,9)
AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	12,90 (46,4)
C_{12} ($\mu\text{g/ml}$)	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) y no se considera 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 de temsavir o sus metabolitos con los glóbulos rojos. La fracción libre de temsavir en plasma fue aproximadamente entre 12 y 18% en sujetos sanos, 23% en sujetos con insuficiencia hepática grave, 19% en sujetos con insuficiencia renal grave, y 12% en pacientes con infección por el VIH-1.

Metabolismo

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).

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 coadministre con sustratos de CYPs, uridina difosfato glucuronil transferasas (UGT), P-gp, 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 clearance plasmático de temsavir tras la administración intravenosa fue de 17,9 L/h, y el clearance 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 C¹⁴ 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 clearance 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 a temsavir en plasma ($C_{m\acute{a}x}$ y AUC) fueron proporcionales a la dosis, o ligeramente superiores, en sujetos con infección 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 de edad.

Pacientes de edad avanzada

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

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

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 el clearance de creatinina (CLcr), de la siguiente manera: $60 \leq CLcr \leq 89$ (leve), $30 \leq CLcr < 60$ (moderado), $CLcr < 30$ (grave, y ERT en hemodiálisis) ml/min, no hubo ningún efecto clínicamente relevante de insuficiencia renal en los parámetros de exposición farmacocinética ($C_{m\acute{a}x}$ 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) $C_{m\acute{a}x}$ y AUC fueron $\leq 15\%$ y para AUC $\leq 30\%$ para los grupos de IR leve, moderada y severa. La $C_{m\acute{a}x}$ (unida y libre) fue menor que el umbral de $C_{m\acute{a}x}$ 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 $C_{m\acute{a}x}$ 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 $C_{m\acute{a}x}$ 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 $C_{m\acute{a}x}$ de temsavir libre son más bajos que el umbral de $C_{m\acute{a}x}$ de un aumento aproximado de 4,2 veces (7.500 ng/ml) establecido en base a la exposición-respuesta a temsavir (ver sección **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades farmacodinámicas - Efectos en el electrocardiograma**).

Género

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

POSOLOGÍA Y MODO 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 lo 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.

Pacientes de edad avanzada

No se requiere un ajuste de dosis (ver secciones **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES** y **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades farmacocinéticas**).

Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal o en hemodiálisis (ver sección **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades farmacocinéticas**).

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades farmacocinéticas**).

Población pediátrica

No se ha establecido aún la seguridad y eficacia de fostemsavir en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. Los datos actualmente disponibles se describen en la sección **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades farmacocinéticas**, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Modo de administración

Vía oral.

Fostemsavir puede tomarse con o sin alimentos (ver sección **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades farmacocinéticas**). El comprimido de liberación prolongada debe tragarse entero con agua, y no debe masticarse, triturarse ni partirse.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes listados en la sección **FORMULA CUALI-CUANTITATIVA**.

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 **Interacciones medicamentosas**).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune

En pacientes con infección por el VIH con una inmunodeficiencia grave en el momento de iniciar el tratamiento antirretroviral (ARV, por sus siglas en inglés), 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 ARV. 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 **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades farmacodinámicas**). Fostemsavir debe usarse 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 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 corticosteroides, 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 (CART, por sus siglas en inglés) 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 del VIH-1 distintas de las del Grupo M (ver sección **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades farmacodinámicas**).

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 **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades farmacodinámicas**). 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 coadministración 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 **Interacciones medicamentosas**).

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 **Interacciones medicamentosas**).

Cuando fostemsavir se coadministró 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 **Interacciones medicamentosas**). Además, se recomienda precaución, especialmente en pacientes con factores de riesgo adicionales para acontecimientos tromboembólicos.

Cuando se coadministra fostemsavir 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 coadministra con fostemsavir la dosis recomendada de TAF es de 10 mg (ver sección **Interacciones medicamentosas**).

Interacciones medicamentosas

Efecto de otros medicamentos en la farmacocinética de temsavir

Temsavir es un sustrato de la glicoproteína P (P-gp) 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 P₄₅₀ (CYP)3A4 (21,2%), respectivamente.

Cuando fostemsavir se coadministró 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 fostemsavir se coadministra con otros inductores potentes del CYP3A, lo que puede dar lugar a la pérdida de la respuesta virológica (ver sección **CONTRAINDICACIONES**).

Fostemsavir puede coadministrarse con inhibidores potentes del CYP3A4, BCRP y/o P-gp (por ejemplo, claritromicina, itraconazol, posaconazol y voriconazol) sin necesidad de ajustar la dosis, según los resultados de estudios clínicos de interacción de medicamentos con cobicistat y ritonavir.

Efecto de temsavir en la farmacocinética de otros medicamentos

In vitro, temsavir inhibió el OATP1B1 y el OATP1B3 (CI₅₀ = 32 y 16 µM, respectivamente). Además, temsavir y sus dos metabolitos (BMS-646915 y BMS-930644) inhibieron la BCRP (CI₅₀ = 12; 35; y 3,5 a 6,3 µM, respectivamente). En base a 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 11 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 = área bajo la curva de concentración *versus* tiempo; C_{máx} = concentración máxima observada, C_τ= concentración al final del intervalo de administración; *= utilizando comparaciones de estudios cruzados con datos farmacocinéticos históricos).

Tabla 11: Interacciones

Medicamento concomitante por área terapéutica	Efecto sobre la concentración de temsavir o medicamento concomitante	Recomendación sobre la administración conjunta
Agentes antivirales del VIH-1		
<i>Inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa reversa</i>		
Efavirenz (EFV)	Temsavir ↓ (inducción de enzimas CYP3A) ¹	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 _{máx} ↓ 48% C _τ ↓ 52% (inducción de enzimas CYP3A) ¹ ETR ↔	Etravirina disminuyó las concentraciones plasmáticas de temsavir. No es necesario un ajuste de dosis de ninguno de los medicamentos.
Nevirapina (NVP)	Temsavir ↓ (inducción de enzimas CYP3A) ¹	Esta interacción no ha sido estudiada. Se espera que nevirapina disminuya las concentraciones plasmáticas de temsavir. No es necesario un ajuste de dosis.
<i>Inhibidor nucleosídico de la transcriptasa reversa</i>		
Tenofovir disoproxilo (TDF)	Temsavir ↔ AUC ↔	No es necesario un ajuste de dosis de ninguno de los medicamentos.

	$C_{m\acute{a}x} \downarrow 1\%$ $C_{\tau} \uparrow 13\%$ Tenofovir \uparrow AUC $\uparrow 19\%$ $C_{m\acute{a}x} \uparrow 18\%$ $C_{\tau} \uparrow 28\%$	
Tenofovir alafenamida (TAF)	TAF \uparrow (inhibición de OATP1B1/3 y/o BCRP)	Esta interacción no ha sido estudiada. Se espera que 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 \uparrow AUC $\uparrow 54\%$ $C_{m\acute{a}x} \uparrow 68\%$ $C_{\tau} \uparrow 57\%$ (inhibición de las enzimas CYP3A y P-gp) ¹ ATV \leftrightarrow RTV \leftrightarrow	Atazanavir/ritonavir aumentó las concentraciones de temsavir. No es necesario un ajuste de dosis de ninguno de los medicamentos.
Darunavir (DRV)/cobicistat	Temsavir \uparrow AUC $\uparrow 97\%$ $C_{m\acute{a}x} \uparrow 79\%$ $C_{\tau} \uparrow 124\%$ (inhibición de las enzimas CYP3A, P-gp y/o BCRP) ¹	Darunavir/cobicistat aumentó las concentraciones plasmáticas de temsavir. No es necesario un ajuste de dosis.
Darunavir (DRV)/ritonavir	Temsavir \uparrow AUC $\uparrow 63\%$ $C_{m\acute{a}x} \uparrow 52\%$ $C_{\tau} \uparrow 88\%$ (inhibición de las enzimas CYP3A y P-gp) ¹ DRV \leftrightarrow AUC $\downarrow 6\%$ $C_{m\acute{a}x} \downarrow 2\%$ $C_{\tau} \downarrow 5\%$ RTV \leftrightarrow AUC $\uparrow 15\%$ $C_{m\acute{a}x} \leftrightarrow$ $C_{\tau} \uparrow 19\%$	Darunavir/ritonavir aumentó las concentraciones plasmáticas de temsavir. No es necesario un ajuste de dosis de ningún medicamento cuando se coadministren.
Darunavir (DRV)/ritonavir + Etravirina	Temsavir \uparrow AUC $\uparrow 34\%$ $C_{m\acute{a}x} \uparrow 53\%$ $C_{\tau} \uparrow 33\%$ Darunavir \downarrow AUC $\downarrow 6\%$ $C_{m\acute{a}x} \downarrow 5\%$	Darunavir/ritonavir coadministrado con etravirina aumentó las concentraciones plasmáticas de temsavir. No es necesario un ajuste de dosis de ningún medicamento cuando se coadministren.

	<p>C_{τ} ↓ 12%</p> <p>Ritonavir ↑ AUC ↑ 9% $C_{m\acute{a}x}$ ↑ 14% C_{τ} ↑ 7%</p> <p>Etravirina ↔ AUC ↑ 28% $C_{m\acute{a}x}$ ↑ 18% C_{τ} ↑ 28%</p>	
Potenciador farmacocinético		
Cobicistat (COBI)	<p>Temsavir ↑ AUC ↑ 93% $C_{m\acute{a}x}$ ↑ 71% C_{τ} ↑ 136% (inhibición de las enzimas CYP3A, P-gp y/o BCRP)¹</p>	Cobicistat aumentó las concentraciones plasmáticas de temsavir. No es necesario un ajuste de dosis.
Ritonavir	<p>Temsavir ↑ AUC ↑ 45% $C_{m\acute{a}x}$ ↑ 53% C_{τ} ↑ 44% (inhibición de las enzimas CYP3A y P-gp)¹</p> <p>RTV ↔</p>	Ritonavir aumentó las concentraciones plasmáticas de temsavir. No es necesario un ajuste de dosis de ninguno de los medicamentos.
Otros		
Maraviroc (MVC)	<p>Temsavir ↔ $C_{m\acute{a}x}$ ↑ 13% AUC ↑ 10% C_{τ} ↓ 10%</p> <p>MVC ↔ AUC ↑ 25% $C_{m\acute{a}x}$ ↑ 1% C_{τ} ↑ 37%</p>	No es necesario un ajuste de dosis de ninguno de los medicamentos.
Raltegravir (RAL)	<p>Temsavir ↔*</p> <p>RAL ↔*</p>	No es necesario un ajuste de dosis de ninguno de los medicamentos.
Otros medicamentos		
Buprenorfina/naloxona	<p>Buprenorfina ↔ AUC ↑ 30% $C_{m\acute{a}x}$ ↑ 24%</p> <p>Norbuprenorfina ↔ AUC ↑ 39% $C_{m\acute{a}x}$ ↑ 24%</p>	No es necesario un ajuste de dosis.
Metadona	<p>Metadona ↔</p> <p>R- Metadona AUC ↑ 13% $C_{m\acute{a}x}$ ↑ 15%</p> <p>S- Metadona AUC ↑ 15%</p>	No es necesario un ajuste de dosis.

	$C_{m\acute{a}x} \uparrow 15\%$	
Agonistas del receptor H ₂ : Famotidina	Temsavir ↔ AUC ↑ 4% $C_{m\acute{a}x} \uparrow 1\%$ $C_t \downarrow 10\%$	No es necesario un ajuste de dosis cuando se combina con medicamentos que aumenten el pH gástrico.
Anticonceptivos orales: Etinilestradiol (EE)	EE ↑ AUC ↑ 39% $C_{m\acute{a}x} \uparrow 40\%$ (inhibición de las enzimas CYP y/o BCRP) ¹	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 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).
Acetato de noretindrona (NE)	NE ↔ AUC ↑ 8% $C_{m\acute{a}x} \uparrow 8\%$	No es necesario un ajuste de dosis
Rifabutina	Temsavir ↓ AUC ↓ 30% $C_{m\acute{a}x} \downarrow 27\%$ $C_t \downarrow 41\%$ (inducción de enzimas CYP3A) ¹	Rifabutina disminuyó las concentraciones plasmáticas de temsavir. No es necesario un ajuste de dosis.
Rifabutina + Ritonavir	Temsavir ↑ AUC ↑ 66% $C_{m\acute{a}x} \uparrow 50\%$ $C_t \uparrow 158\%$	Rifabutina coadministrada con ritonavir aumentó las concentraciones plasmáticas de temsavir. No es necesario un ajuste de dosis.
Rifampicina	Temsavir ↓ AUC ↓ 82% $C_{m\acute{a}x} \downarrow 76\%$ (inducción de enzimas CYP3A)	La coadministración 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 CYP3A4. Por lo tanto, el uso concomitante de fostemsavir y rifampicina está contraindicado. Aunque no se ha estudiado, el uso concomitante de fostemsavir y otros inductores potentes del CYP3A4 está contraindicado (ver sección CONTRAINDICACIONES).
Inhibidores de la HMG CO-A reductasa: Rosuvastatina Atorvastatina Pitavastatina Fluvastatina Simvastatina	Rosuvastatina ↑ AUC ↑ 69% $C_{m\acute{a}x} \uparrow 78\%$ (inhibición de OATP1B1/3 y/o BCRP)	La coadministración 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. 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 CO-A reductasa.

Pravastatina	Pravastatina ↑	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.
Antivirales de acción directa contra el virus de la hepatitis C (AAD VHC) Elbasvir/Grazoprevir	Grazoprevir ↑ (inhibición de OATP1B1/3)	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 temsavir. No se recomienda la coadministración de fostemsavir con elbasvir/grazoprevir, ya que el aumento de las concentraciones de grazoprevir puede aumentar el riesgo de elevaciones de la ALT.
Sofosbuvir Ledipasvir Velpatasvir Voxilaprevir Ombitasvir Paritaprevir Dasabuvir Glecaprevir Pibrentasvir Daclatasvir	AAD VHC ↑	Aunque no se ha estudiado, temsavir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de otros AAD VHC. No es necesario un ajuste de dosis.

¹ 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 **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad

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.

Toxicidad reproductiva

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-C¹⁴, 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 mseg) a concentraciones plasmáticas de TMR >2 veces la $C_{m\acute{a}x}$ de DHR. 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 adrenal (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 ≥ 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 ≥ 3). La mayoría de estos efectos fueron dependientes de la duración y reversibles tras el cese del tratamiento.

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 **Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad**). En ratas preñadas, 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 amamenten 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 **Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad**).

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 **Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad**).

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 que se ha notificado cefalea, mareo y somnolencia durante el tratamiento con fostemsavir (ver sección **REACCIONES ADVERSAS**). 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.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa más grave fue el síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (ver sección **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**). Las reacciones adversas emergentes del 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 12 se incluyen las reacciones adversas identificadas en los estudios 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 12: Reacciones Adversas

Sistema de Clasificación de órganos	Frecuencia¹	Reacciones adversas
Trastornos del sistema inmune	Frecuente	Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune ² (ver sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Cefalea
	Frecuente	Mareo, somnolencia, disgeusia
Trastornos cardiacos	Frecuente	Intervalo QT prolongado en el electrocardiograma (ver sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Diarrea, náuseas, dolor abdominal ³ , vómitos
	Frecuente	Dispepsia, flatulencia
Trastornos hepatobiliares	Frecuente	Transaminasas elevadas ⁴
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuente	Erupción ⁵
	Frecuente	Prurito ⁶
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuente	Mialgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuente	Fatiga
Exploraciones complementarias	Frecuente	Creatinina en sangre elevada, creatinfosfoquinasa en sangre elevada

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

² Incluye la respuesta inflamatoria de reconstitución inmune del sistema nervioso central y el síndrome inflamatorio de reconstitución inmune.

³ Incluye molestia abdominal, dolor abdominal y dolor en la zona superior del abdomen.

⁴ Incluye aumentos de ALT, AST, enzimas hepáticas y transaminasas.

⁵ Incluye erupción, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción prurítica y erupción vesicular.

⁶ 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 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 de 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.

Para reportar reacciones adversas puede comunicarse con GSK Biopharma Argentina S.A. al 0800 220 4752.

SOBREDOSIFICACIÓN

No hay un tratamiento específico para la sobredosis con 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 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.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247 o al Hospital A. Posadas (011) 4654-6648/4658-7777.

Optativamente a otros centros de Intoxicaciones.

PRESENTACIÓN:

RUKOBIA se presenta en envases que contienen 60 comprimidos de liberación prolongada.

CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura inferior a 30 °C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 59.584.

Directora Técnica: Clarisa del Campo - Farmacéutica.

LIBRE DE GLUTEN

Titular: ViiV Healthcare UK Limited representada por GSK Biopharma Argentina S.A.

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

Importado por: **GSK Biopharma Argentina S.A.** - Lab.: Heredia 563, (C1427CNG) CABA, Argentina. Adm.: Av. del Libertador 7202, piso 4, (C1429BMS), CABA, Argentina.

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A GSK Biopharma Argentina S.A. – 0800 220 4752.

EMA/H/C/005011-IG1531

Fecha de la última revisión: .../.../..... Disp. N°.....

Las marcas son propiedad de o licenciadas al grupo de compañías ViiV Healthcare.
© 20XX Grupo de compañías ViiV Healthcare o sus licenciantes.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-108889076- GSK - Prospectos - Certificado N59.584

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 22 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.10.04 14:56:00 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.10.04 14:56:00 -03:00