

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rukobia 600 mg depottabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi depottabletti sisältää fostemsaviiritrometamiinia vastaten 600 mg fostemsaviiria.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti

Vaaleanruskea, kalvopäällysteinen, kaksoiskupera, soikea tabletti, jonka pituus on noin 19 mm, leveys noin 10 mm ja paksuus noin 8 mm ja jonka toisella puolella on kaiverrus ”SV 1V7”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Rukobia on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä muiden retroviruslääkkeiden kanssa monilääkeresistenttiä HIV-1-infektiota sairastavien aikuisten hoitoon, kun suppressiivista retroviruslääkitystä ei muutoin pystytä toteuttamaan (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Rukobia-hoidon määrää HIV-infektion hoitoon perehtynyt lääkäri.

Annostus

Suositusannos on 600 mg fostemsaviiria kahdesti vuorokaudessa.

Väliin jääneet annokset

Jos fostemsaviiriannos jää väliin, potilaan on otettava väliin jäänyt annos heti kun hän muistaa asian, ellei ole jo melkein aika ottaa seuraava annos. Tässä tapauksessa väliin jäänyt annos jätetään ottamatta ja seuraava annos otetaan tavanomaisen aikataulun mukaisesti. Potilas ei saa ottaa kaksinkertaista annosta korvatakseen unohtuneen annoksen.

Iäkkäät

Annostusta ei tarvitse muuttaa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annostusta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoimintapotilailla eikä hemodialyysipotilailla (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annostusta ei tarvitse muuttaa maksan vajaatoimintapotilailla (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Fostemsaviirin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdassa 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Antotapa

Suun kautta.

Fostemsaviiri voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa (ks. kohta 5.2). Depottabletti niellään kokonaisena veden kera, eikä sitä saa pureskella, murskata eikä pilkkoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Samanaikainen käyttö voimakkaan CYP3A:n induсорin kuten karbamatsepiinin, fenytoiinin, mitotaanin, entsalutamidin, rifampisiin tai mäkikuisman kanssa (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Inflammatorinen immunorekonstituutio-oireyhtymä (IRIS)

HIV-positiivisille potilaille, joilla on vaikea immuunivajaus retroviruslääkityksen (ART) aloitusajankohtana, voi kehittyä oireettomiin tai residuaalisiin opportunisti-infektioihin liittyvä tulehduksellinen reaktio, joka voi aiheuttaa vakavia kliinisiä tiloja tai johtaa oireiden pahenemiseen. Näitä reaktioita on tyypillisesti havaittu retroviruslääkityksen ensimmäisten viikkojen tai kuukausien aikana. Relevantteja esimerkkejä ovat sytomegalovirusretiniitti, yleistyneet ja/tai fokaaliset mykobakteeri-infektiot ja *Pneumocystis jirovecii* -pneumonia (aiemmin *P. carinii* -pneumonia). Kaikki tulehdukselliset oireet on arvioitava viipymättä, ja hoito on aloitettava tarvittaessa. Immunorekonstituution yhteydessä on ilmoitettu myös autoimmuunihäiriöitä (esim. Gravesin tautia, autoimmuunihepatiittia, polymyosiittia ja Guillain-Barrén oireyhtymää). Tällöin häiriön kehittymiseen kuluva aika kuitenkin vaihtelee enemmän, tapahtumat voivat ilmetä useiden kuukausien kuluttua hoidon aloittamisesta ja oirekuva voi joskus olla epätyypillinen.

QTc-ajan piteneminen

Hoitotason ylittävien fostemsaviiriannosten (C_{max} noin 4,2-kertainen hoitoannoksiin nähden) on todettu pidentävän merkittävästi EKG-tutkimuksessa todettavaa QTc-aikaa (ks. kohta 5.1). Fostemsaviirin käyttö edellyttää varovaisuutta, jos potilaalla on anamneesissa QT-ajan pitenemistä, jos samanaikaisesti käytetään lääkettä, johon tiedetään liittyvän kääntyvien kärkien takykardian riski (esim. amiodaroni, disopyramidi, ibutilidi, prokaiiniamidi, kinidiini tai sotaloli), tai jos potilaalla on entuudestaan merkittävä sydänsairaus. Lääkät potilaat saattavat olla alttiimpia lääkkeen aiheuttamalle QT-ajan pitenemiselle.

Potilaat, joilla on samanaikainen hepatiitti B- tai hepatiitti C -virusinfektio

Maksan kemian seuranta on suositeltavaa, jos potilaalla on samanaikainen hepatiitti B- ja/tai hepatiitti C -infektio. Vaikeiden ja mahdollisesti kuolemaan johtavien maksahaittojen riski on tavallista suurempi, jos potilaalla on krooninen hepatiitti B tai hepatiitti C ja hän saa retroviruslääkkeiden yhdistelmähoitoa. Jos potilas käyttää samanaikaisesti viruslääkitystä hepatiitti B:n tai hepatiitti C:n hoitoon, on tutustuttava myös näiden lääkevalmisteiden asiaankuuluviin valmisteyhteenvetoihin.

Opportunistiset infektiot

Potilaille on kerrottava, ettei fostemsaviiri eikä mikään muukaan retroviruslääkitys paranna HIV-infektiota ja että heille saattaa edelleen kehittyä opportunistisia infektiota ja muita HIV-infektion

komplikaatioita. Siksi potilaiden on oltava jatkuvasti näiden HIV-infektion liitännäissairauksien hoitoon perehtyneiden lääkäreiden tarkassa kliinisessä valvonnassa.

Osteonekroosi

Osteonekroosin katsotaan johtuvan useista eri tekijöistä (joita ovat esimerkiksi kortikosteroidien käyttö, bisfosfonaatit, alkoholinkäyttö, vaikea immuunisuppressio, suuri painoindeksi). Osteonekroositapauksia on kuitenkin raportoitu myös pitkälle edennyttä HIV-tautia sairastavilla potilailla ja/tai potilailla, jotka ovat altistuneet pitkäkestoiselle retroviruslääkkeiden yhdistelmähoidolle (CART). Potilaita on kehoitettava ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos heillä esiintyy nivelsärkyä ja -kipua, nivelten jäykkyyttä tai liikkumisvaikeuksia.

Antiviraalisen vaikutuksen rajallisuus

In vitro -tiedot viittaavat siihen, että temsaviirin antiviraalinen vaikutus rajoittuu HIV-1-viruksen M-ryhmän kantoihin. Rukobia-valmistetta ei pidä käyttää muiden kuin M-ryhmän HIV-1-kantojen aiheuttamien infektioiden hoitoon (ks. kohta 5.1).

M-ryhmän HIV-1-virusten joukossa oli huomattavasti heikentynyt antiviraalinen vaikutus CRF01_AE-virusta vastaan. Saatavilla olevat tiedot viittaavat siihen, että tällä alatyypillä on luonnollinen resistenssi temsaviirille (ks. kohta 5.1). On suositeltavaa, että Rukobia-valmistetta ei käytetä HIV-1-viruksen M-ryhmän CRF01_AE-alatyypin kantojen aiheuttamien infektioiden hoitoon.

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Fostemsaviirin käyttö samanaikaisesti elbasviirin/gratsopreviirin kanssa ei ole suositeltavaa, sillä gratsopreviiripitoisuuksien suureneminen voi suurentaa ALAT-arvon kohoamisen riskiä (ks. kohta 4.5).

Annoksen muuttaminen ja/tai huolellinen titraus on suositeltavaa, jos fostemsaviirin kanssa käytetään samanaikaisesti eräitä statiineja, jotka ovat OATP1B1/3:n tai BCRP:n substraatteja (rosuvastatiini, atorvastatiini, pitavastatiini, simvastatiini ja fluvastatiini) (ks. kohta 4.5).

Kun fostemsaviiria käytettiin samanaikaisesti ehkäisytablettien kanssa, temsaviiri suurensi etinyyliestradiolin pitoisuuksia. Jos potilas saa fostemsaviiria, estrogeenipohjaisten hoitojen kuten ehkäisytablettien annos ei saa sisältää enempää kuin 30 µg etinyyliestradiolia vuorokaudessa (ks. kohta 4.5). Varovaisuus on erityisen aiheellista, jos potilaalla on muita tromboembolisten tapahtumien riskitekijöitä.

Kun fostemsaviiria annetaan samanaikaisesti tenofoviirialafenamidin (TAF) kanssa, temsaviirin oletetaan suurentavan plasman TAF-pitoisuuksia estämällä OATP1B1/3- ja/tai BCRP-toimintaa. Fostemsaviirin samanaikaisen käytön yhteydessä suositeltava TAF-annos on 10 mg (ks. kohta 4.5).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus temsaviirin farmakokinetiikkaan

Temsaviiri on P-glykoproteiinin (P-gp) ja rintasyöpäresistenssiproteiinin (BCRP) substraatti, mutta ei orgaanisten anionien kuljettajaproteiini OATP1B1:n eikä OATP1B3:n substraatti. Sen biotransformaatiota kahdeksi verenkierrassa esiintyväksi metaboliitiksi eli BMS-646915- ja BMS-930644-metaboliiteiksi välittävät tunnistamattomat esteraasit (BMS-646915; 36,1 %) ja sytokromi P₄₅₀ 3A4- eli CYP3A4-entsyymi (BMS-930644; 21,2 %).

Kun fostemsaviiria annettiin samanaikaisesti rifampisiinin (voimakkaan CYP3A:n indusorin) kanssa, plasman temsaviiripitoisuuksien todettiin pienentyvän merkitsevästi. Plasman temsaviiripitoisuudet voivat myös pienentyä merkitsevästi, kun fostemsaviiria annetaan samanaikaisesti muiden

voimakkaiden CYP3A:n indusorien kanssa, ja tämä voi johtaa virologisen vasteen menetykseen (ks. kohta 4.3).

Kobisistaatilla ja ritonaviirilla toteutettujen kliinisten lääkeaineinteraktiotutkimusten perusteella fostemsaviiria voidaan antaa samanaikaisesti voimakkaiden CYP3A4:n, BCRP:n ja/tai P-gp:n estäjien kanssa (esim. klaritromysiini, itrakonatsoli, posakonatsoli ja vorikonatsoli) ilman annosmuutoksia.

Temsaviirin vaikutus muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan

In vitro temsaviiri esti OATP1B1- ja OATP1B3-toimintaa (IC₅₀-arvo 32 µM OATP1B1-toiminnan ja 16 µM OATP1B3-toiminnan kohdalla). Lisäksi temsaviiri ja sen kaksi metaboliittia (BMS-646915 ja BMS-930644) estivät BCRP-toimintaa (IC₅₀ = 12 µM [temsaviiri], 35 µM [BMS-646915] ja 3,5–6,3 µM [BMS-930644]). Näiden tietojen perusteella temsaviirin voidaan olettaa vaikuttavan sellaisten lääkeaineiden farmakokinetiikkaan, jotka ovat OATP1B1/3:n tai BCRP:n substraatteja (esim. rosuvastatiini, atorvastatiini, simvastatiini, pitavastatiini ja fluvastatiini). Tästä syystä tiettyjen statiinien kohdalla suositellaan annoksen muuttamista ja/tai annoksen huolellista titrausta.

Yhteisvaikutustaulukko

Taulukossa 1 esitetään valikoituja lääkeaineinteraktioita. Suositukset perustuvat joko lääkeaineinteraktiotutkimuksiin tai ennustettuihin interaktioihin sekä kyseisen yhteisvaikutuksen odotettuun suuruusluokkaan ja vakavien haittapahtumien tai tehon heikkenemisen mahdollisuuteen. (Lyhenteet: ↑ = suurenema; ↓ = pienenema; ↔ = ei merkitsevää muutosta; AUC = pitoisuus-aikakäyrän alle jäävä pinta-ala; C_{max} = suurin havaittu pitoisuus, C_τ = pitoisuus antovälin lopussa; * = perustana vertailu muissa tutkimuksissa havaittuihin historiallisiin farmakokinetiikan tietoihin).

Taulukko 1: Yhteisvaikutukset

Samanaikaisesti käytettävä lääkevalmiste terapia-alueen mukaan esitettynä	Vaikutus temsaviirin tai samanaikaisesti käytettävän lääkevalmisteen pitoisuuteen	Samanaikaista käyttöä koskeva suositus
HIV-1-viruslääkkeet		
<i>Ei-nukleosidirakenteinen käänteiskopioijaentsyymien estäjä (NNRTI)</i>		
Efavirentsi (EFV)	Temsaviiri ↓ (CYP3A-entsyymien induktio) ¹	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. Efavirentsin odotetaan pienentävän plasman temsaviiripitoisuuksia. Annosta ei tarvitse muuttaa.
Etraviriini (ETR) ilman tehostettua proteaasimestäjää	Temsaviiri ↓ AUC ↓ 50 % C _{max} ↓ 48 % C _τ ↓ 52 % (CYP3A-entsyymien induktio) ¹ ETR ↔	Etraviriini pienensi plasman temsaviiripitoisuuksia. Kummankaan lääkevalmisteen annosta ei tarvitse muuttaa.
Nevirapiini (NVP)	Temsaviiri ↓ (CYP3A-entsyymien induktio) ¹	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. Nevirapiinin odotetaan pienentävän plasman temsaviiripitoisuuksia. Annosta ei tarvitse muuttaa.
<i>Nukleosidirakenteinen käänteiskopioijaentsyymien estäjä (NRTI)</i>		
Tenofoviiridisoproksiili (TDF)	Temsaviiri ↔ AUC ↔ C _{max} ↓ 1 % C _τ ↑ 13 %	Kummankaan lääkevalmisteen annosta ei tarvitse muuttaa.

	Tenofoviiri ↑ AUC ↑ 19 % C _{max} ↑ 18 % C _τ ↑ 28 %	
Tenofoviirialafenamidi (TAF)	TAF ↑ (OATP1B1/3- ja/tai BCRP-toiminnan esto)	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. Temsaviirin odotetaan pienentävän plasman tenofoviirialafenamidipitoisuuksia. Fostemsaviirin samanaikaisen käytön yhteydessä suositeltava TAF-annos on 10 mg.
<i>Proteaasineestäjä</i>		
Atatsanaviiri (ATV) / ritonaviiri (RTV)	Temsaviiri ↑ AUC ↑ 54 % C _{max} ↑ 68 % C _τ ↑ 57 % (CYP3A-entsyymien ja P-gp-toiminnan esto) ¹ ATV ↔ RTV ↔	Atatsanaviiri/ritonaviiri suurensi temsaviiripitoisuuksia. Kummankaan lääkevalmisteen annosta ei tarvitse muuttaa.
Darunaviiri (DRV) / kobisistaatti	Temsaviiri ↑ AUC ↑ 97 % C _{max} ↑ 79 % C _τ ↑ 124 % (CYP3A-entsyymien, P-gp-toiminnan ja/tai BCRP:n esto) ¹	Darunaviiri/kobisistaatti suurensi plasman temsaviiripitoisuuksia. Annosta ei tarvitse muuttaa.
Darunaviiri (DRV) / ritonaviiri	Temsaviiri ↑ AUC ↑ 63 % C _{max} ↑ 52 % C _τ ↑ 88 % (CYP3A-entsyymien ja P-gp-toiminnan esto) ¹ DRV ↔ AUC ↓ 6 % C _{max} ↓ 2 % C _τ ↓ 5 % RTV ↔ AUC ↑ 15 % C _{max} ↔ C _τ ↑ 19 %	Darunaviiri/ritonaviiri suurensi plasman temsaviiripitoisuuksia. Minkään lääkevalmisteen annosta ei tarvitse muuttaa, kun valmisteita käytetään samanaikaisesti.
Darunaviiri (DRV) / ritonaviiri + etraviriini	Temsaviiri ↑ AUC ↑ 34 % C _{max} ↑ 53 % C _τ ↑ 33 % Darunaviiri ↓ AUC ↓ 6 % C _{max} ↓ 5 % C _τ ↓ 12 %	Darunaviirin/ritonaviirin ja samanaikaisesti käytetyn etraviriinin yhdistelmä suurensi plasman temsaviiripitoisuuksia. Minkään lääkevalmisteen annosta ei tarvitse muuttaa, kun valmisteita käytetään samanaikaisesti.

	Ritonaviiri ↑ AUC ↑ 9 % C _{max} ↑ 14 % C _τ ↑ 7 % Etraviriini ↔ AUC ↑ 28 % C _{max} ↑ 18 % C _τ ↑ 28 %	
<i>Farmakokinetiikan tehostaja</i>		
Kobisistaatti (COBI)	Temsaviiri ↑ AUC ↑ 93 % C _{max} ↑ 71 % C _τ ↑ 136 % (CYP3A-entsyymien, P-gp-toiminnan ja/tai BRCP:n esto) ¹	Kobisistaatti suurensi plasman temsaviiripitoisuuksia. Annosta ei tarvitse muuttaa.
Ritonaviiri	Temsaviiri ↑ AUC ↑ 45 % C _{max} ↑ 53 % C _τ ↑ 44 % (CYP3A-entsyymien ja P-gp-toiminnan esto) ¹ RTV ↔	Ritonaviiri suurensi plasman temsaviiripitoisuuksia. Kummankaan lääkevalmisteen annosta ei tarvitse muuttaa.
<i>Muut</i>		
Maraviroki (MVC)	Temsaviiri ↔ C _{max} ↑ 13 % AUC ↑ 10 % C _τ ↓ 10 % MVC ↔ AUC ↑ 25 % C _{max} ↑ 1 % C _τ ↑ 37 %	Kummankaan lääkevalmisteen annosta ei tarvitse muuttaa.
Raltegraviiri (RAL)	Temsaviiri ↔* RAL ↔*	Kummankaan lääkevalmisteen annosta ei tarvitse muuttaa.
Muut lääkevalmisteet		
Buprenorfiini/naloksoni	Buprenorfiini ↔ AUC ↑ 30 % C _{max} ↑ 24 % Norbuprenorfiini ↔ AUC ↑ 39 % C _{max} ↑ 24 %	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Metadoni	Metadoni ↔ R-metadoni AUC ↑ 13 % C _{max} ↑ 15 % S-metadoni AUC ↑ 15 %	Annosta ei tarvitse muuttaa.

	C_{max} ↑ 15 %	
H ₂ -reseptorin antagonistit: Famotidiini	Temsaviiri ↔ AUC ↑ 4 % C_{max} ↑ 1 % C_t ↓ 10 %	Annosta ei tarvitse muuttaa, jos samanaikaisesti käytetään mahalaukun pH-arvoa suurentavia lääkevalmisteita.
Ehkäisytabletit: Etinyyliestradioli (EE)	EE ↑ AUC ↑ 39 % C_{max} ↑ 40 % (CYP-entsyymien ja/tai BCRP:n esto) ¹	EE-annos ei saa olla yli 30 µg vuorokaudessa. Varovaisuus on aiheellista etenkin, jos potilaalla on muita tromboembolisten tapahtumien riskitekijöitä (ks. kohta 4.4).
Noretisteroniasetaatti (NE)	NE ↔ AUC ↑ 8 % C_{max} ↑ 8 %	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Rifabutiini	Temsaviiri ↓ AUC ↓ 30 % C_{max} ↓ 27 % C_t ↓ 41 % (CYP3A-entsyymien induktio) ¹	Rifabutiini pienensi plasman temsaviiripitoisuuksia. Annosta ei tarvitse muuttaa.
Rifabutiini + ritonaviiri	Temsaviiri ↑ AUC ↑ 66 % C_{max} ↑ 50 % C_t ↑ 158 %	Rifabutiinin ja samanaikaisesti käytetyn ritonaviirin yhdistelmä suurensi plasman temsaviiripitoisuuksia. Annosta ei tarvitse muuttaa.
Rifampisiini	Temsaviiri ↓ AUC ↓ 82 % C_{max} ↓ 76 % (CYP3A-entsyymien induktio)	Rifampisiinin samanaikainen anto voi johtaa fostemsaviirin tuottaman virologisen vasteen menetykseen, sillä voimakas CYP3A4-toiminnan induktio pienentää plasman temsaviiripitoisuuksia merkitsevästi. Fostemsaviirin ja rifampisiinin samanaikainen käyttö on siis vasta-aiheista. Fostemsaviirin käyttöä samanaikaisesti muiden voimakkaiden CYP3A4-indusorien kanssa ei ole tutkittu, mutta se on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
HMG-CO-A-reduktaasin estäjät: Rosuvastatiini Atorvastatiini Pitavastatiini Fluvastatiini Simvastatiini	Rosuvastatiini ↑ AUC ↑ 69 % C_{max} ↑ 78 % (OATP1B1/3- ja/tai BCRP-toiminnan esto)	Fostemsaviirin samanaikainen käyttö suurentaa plasman rosuvastatiinipitoisuuksia, mikä johtuu temsaviirin aiheuttamasta OATP1B1/3- ja/tai BCRP-toiminnan estosta. Tästä syystä on käytettävä pienintä mahdollista rosuvastatiinin aloitusannosta, ja potilaan vointia on seurattava huolellisesti. Muiden OATP1B1/3:n ja/tai BCRP:n substraatteihin kuuluvien statiinien kohdalla on käytettävä pienintä mahdollista aloitusannosta, ja potilaita on seurattava tarkoin HMG-CoA-reduktaasin estäjiin liittyvien

Pravastatiini	Pravastatiini ↑	<p>haittavaikutusten varalta. Asiaa ei kuitenkaan ole tutkittu.</p> <p>Plasman pravastatiinipitoisuuksien ei odoteta suurenevan kliinisesti merkittävästi, sillä pravastatiini ei ole BCRP:n substraatti. Asiaa ei kuitenkaan ole tutkittu. Annosta ei tarvitse muuttaa.</p>
<p>HCV-infektion hoitoon tarkoitetut viruslääkkeet: Elbasviiri/Gratsopreviiri</p> <p>Sofosbuviiri Ledipasviiri Velpatasviiri Voksilapreviiri Ombitasviiri Paritapreviiri Dasabuviiri Glekapreviiri Pibrentasviiri Daklatasviiri</p>	<p>Gratsopreviiri ↑ (OATP1B1/3-toiminnan esto)</p> <p>HCV-infektion hoitoon tarkoitetut viruslääkkeet ↑</p>	<p>Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. Temsaviirin aiheuttama OATP1B1/3-toiminnan esto voi suurentaa plasman gratsopreviiripitoisuuksia kliinisesti merkittävästi. Fostemsaviirin käyttö samanaikaisesti elbasviirin/gratsopreviirin kanssa ei ole suositeltavaa, sillä gratsopreviiripitoisuuksien suureneminen voi suurentaa ALAT-arvon kohoamisen riskiä.</p> <p>Temsaviiri voi suurentaa muiden HCV-infektion hoitoon tarkoitettujen viruslääkkeiden pitoisuuksia plasmassa. Tätä ei kuitenkaan ole tutkittu. Annosta ei tarvitse muuttaa.</p>

¹ Mahdollinen yhteisvaikutusmekanismi / mahdolliset yhteisvaikutusmekanismit

QT-aikaa pidentävät lääkevalmisteet

Saatavilla ei ole tietoa farmakodynaamisen yhteisvaikutuksen mahdollisuudesta fostemsaviirin ja EKG:n QTc-aikaa pidentävien lääkevalmisteiden välillä. Terveillä henkilöillä toteutetussa tutkimuksessa hoitotason ylittävät fostemsaviiriannokset johtivat QTc-ajan pitenemiseen. Näiden tietojen perusteella fostemsaviirin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos samanaikaisesti käytetään lääkevalmistetta, jonka käyttöön tiedetään liittyvän kääntyvien kärkien takykardian riski (ks. kohdat 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja (alle 300 raskaudesta) fostemsaviirin käytöstä raskaana oleville naisille.

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia, kun temsaviirialtistus on ollut ihmisen suositusannoksia vastaavaa luokkaa (ks. kohta 5.3). Tiineillä rotilla fostemsaviiri ja/tai sen metaboliitit läpäisevät istukan ja jakautuvat kaikkiin sikiön kudoksiin.

Varotoimenpiteenä on suositeltavaa välttää Rukobian käyttöä raskauden aikana.

Imetys

On suositeltavaa, etteivät HIV-tartunnan saaneet naiset imetä lapsiaan, jotta vältettäisiin HIV:n tarttuminen lapseen.

Ei tiedetä, erittyykö fostemsaviiri/temsaviiri ihmisen rintamaitoon. Imettäviä rottia koskevien toksikokineettisten tietojen perusteella fostemsaviiri/temsaviiri erittyy maitoon (ks. kohta 5.3).

Hedelmällisyys

Fostemsaviirin vaikutuksista ihmismiesten ja ihmisnaisten hedelmällisyyteen ei ole tietoja. Eläinkokeissa ei ole todettu viitteitä siitä, että fostemsaviiri vaikuttaisi urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen kliinisesti merkittäviä annoksia käytettäessä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Fostemsaviirilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaille on kerrottava, että fostemsaviirihoidon yhteydessä on esiintynyt päänsärkyä, huimausta ja uneliaisuutta (ks. kohta 4.8). Potilaan kliininen tila ja fostemsaviirin haittavaikutusprofiili on pidettävä mielessä, kun arvioidaan potilaan ajokykyä ja kykyä käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Vakavin haittavaikutus oli IRIS-oireyhtymä eli inflammatorinen immunorekonstituutio-oireyhtymä (ks. kohta 4.4). Yleisimpiä hoidon aikana ilmeneviä haittavaikutuksia olivat ripuli (24 %), päänsärky (17 %), pahoinvointi (15 %), ihottuma (12 %), vatsakipu (12 %) ja oksentelu (11 %).

Haittavaikutustaulukko

Kliinisissä tutkimuksissa todetut haittavaikutukset luetellaan taulukossa 2 elinjärjestelmäluokittain ja esiintymistiheysluokittain. Esiintymistiheysluokat ovat hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$).

Taulukko 2: Haittavaikutustaulukko

Elinjärjestelmä-luokka	Esiintymistiheys ¹	Haittavaikutukset
Immuunijärjestelmä	Yleinen	Inflammatorinen immunorekonstituutio-oireyhtymä (IRIS) ² (ks. kohta 4.4)
Psyykkiset häiriöt	Yleinen	Unettomuus
Hermosto	Hyvin yleinen	Päänsärky
	Yleinen	Huimaus, uneliaisuus, makuhäiriöt
Sydän	Yleinen	QT-ajan piteneminen EKG-tutkimuksessa (ks. kohta 4.4)
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Ripuli, pahoinvointi, vatsakipu ³ , oksentelu
	Yleinen	Dyspepsia, pahoinvointi
Maksa ja sappi	Yleinen	Transaminaasiarvojen suureneminen ⁴
Iho ja ihonalainen kudος	Hyvin yleinen	Ihottuma ⁵
	Yleinen	Kutina ⁶
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen	Lihaskipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Uupumus
Tutkimukset	Yleinen	Veren kreatiniinipitoisuuden nousu, veren kreatiinikinaasiarvon nousu

¹ Laskelma perustuu turvallisuustietoihin 570 tutkittavasta (n = 370 vaiheen III tutkimuksessa [BRIGHTE] viikolla 144 ja n = 200 vaiheen IIB tutkimuksessa, jonka keskikesto oli 174 viikkoa).

² Sisältää seuraavat: keskushermoston inflammatorinen immunorekonstituutioreaktio ja inflammatorinen immunorekonstituutio-oireyhtymä.

³ Sisältää seuraavat: vatsavaivat, vatsakipu ja ylävatsakipu.

⁴ Sisältää seuraavat: ALAT-arvon suureneminen, ASAT-arvon suureneminen, maksaentsyymiarvojen suureneminen ja transaminaasiarvojen suureneminen.

⁵ Sisältää seuraavat: ihottuma, punoittava ihottuma, yleistynyt ihottuma, makulaarinen ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, papulaarinen ihottuma, kutiava ihottuma ja vesikkeli-ihottuma.

⁶ Sisältää seuraavat: kutina ja yleistynyt kutina.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Muutokset kemiallisissa laboratorioarvoissa

Fostemsaviirihoidon jälkeen todettiin kreatiinikinaasipitoisuuden (CK) suurenemista, joka oli lähinnä lievää tai keskivaikeaa. Näihin muutoksiin liittyi harvoin tuki- ja liikuntaelimestön vaivoja, eikä niitä pidetä kliinisesti merkittävänä.

Seerumin kreatiniinipitoisuuden kliinisesti merkittävää suurenemista on esiintynyt lähinnä potilailla, joilla on tunnistettavia munuaistoiminnan heikkenemisen riskitekijöitä kuten anamneesissa munuaissairaus ja/tai samanaikaisesti käytössä lääkitys, jonka tiedetään suurentavan kreatiniinipitoisuuksia. Fostemsaviirin ja seerumin kreatiniinipitoisuuden suurenemisen välillä ei ole vahvistettu olevan syy-yhteyttä.

Kreatiniini-, kreatiinikinaasi- ja maksaentsyymipitoisuuksien oireeton suureneminen oli lähinnä astetta 1 tai 2, eikä se edellyttänyt hoidon tauottamista.

Fostemsaviirihoidon jälkeen on todettu suoraan määritetyn (konjugoituneen) bilirubiinipitoisuuden suurenemista. Kliinisesti merkittävät tapaukset olivat melko harvinaisia, ja niissä esiintyi sekoittavina tekijöinä samanaikaisia vakavia tapahtumia, joilla ei ollut yhteyttä tutkimuslääkityksen käyttöön (esim. sepsis, kolangiokarsinooma tai muut samanaikaisen virushepatiitin komplikaatiot). Muut raportoidut suoraan määritetyn bilirubiinipitoisuuden suurenemistapaukset (ilman kliinistä ikterusta) olivat tyypillisesti ohimeneviä, niihin ei liittynyt maksan transaminaasiarvojen suurenemista ja ne korjautuivat fostemsaviirihoidon jatkuessa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Fostemsaviirin yliannostukselle ei ole spesifistä vastalääkettä. Yliannostustapauksissa on suositeltavaa seurata potilaan vointia haittavaikutusten oireiden ja löydösten varalta ja antaa asianmukaista oireenmukaista hoitoa. Tarvittaessa on ryhdyttävä tavanomaisiin tukitoimiin, joihin kuuluvat vitaalitoimintojen seuranta ja potilaan kliinisen tilan tarkkailu. Temsaviiri sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin, joten se ei todennäköisesti poistu merkittävässä määrin dialyysin yhteydessä.

Muuta hoitoa on annettava kliinisen tarpeen mukaan tai kansallisen myrkytystietokeskuksen mahdollisten ohjeiden mukaisesti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset viruslääkkeet, muut viruslääkkeet, ATC-koodi: J05AX29.

Vaikutusmekanismi

Fostemsaviiri on aihiolääke, jolla ei ole merkittävää antiviraalista vaikutusta. Se hydrolysoituu *in vivo* aktiiviseksi temsaviiriksi, kun siitä irtoaa fosfono-oksimetyyliryhmä (ks. kohta 5.2). Temsaviiri sitoutuu suoraan HIV-1-viruksen vaipan gp160-glykoproteiinin gp120-alayksikköön ja estää selektiivisesti viruksen ja solun CD4-reseptorin välistä vuorovaikutusta, mikä estää virusta pääsemästä isäntäsoluun ja infektoimasta sitä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Antiviraalinen teho soluviljelmässä

Temsaviirilla oli vaihteleva vaikutus HIV-1-viruksen eri alatyyppeihin. Temsaviirin IC₅₀-arvot vaihtelivat alueella 0,01 – > 2000 nM alatyyppeihin A, B, B', C, D, F, G ja CRF01_AE kliinisten isolaattien kohdalla ääreisveren mononukleaarisolussa. Temsaviiri ei ollut aktiivinen HIV-2-virusta vastaan. Koska S375H- polymorfismin (98 %) ja S375M/M426L/M434I- polymorfismien (100 %) esiintymistiheydet ovat suuret, temsaviiri ei ole aktiivinen O-ryhmän eikä N-ryhmän viruksia vastaan (ks. kohta 4.4).

PhenoSense Entry -testin 1337 kliinistä isolaattia kattavassa paneelissa IC₅₀-arvon keskiarvo oli 1,73 nM (vaihteluväli 0,018 – > 5000 nM). Testatut isolaatit edustivat seuraavia alatyyppejä: B (n = 881), C (n = 156), F1 (n = 48), A (n = 43), BF1 (n = 29), BF (n = 19), A1 (n = 17) ja CRF01_AE (n = 5). CRF01_AE-alatyypillä oli yhteys suurempiin IC₅₀-arvoihin (temsaviirin IC₅₀-arvo > 100 nM 5/5 isolaatissa). Olemassa olevan tiedon perusteella CRF01_AE alatyypillä katsotaan olevan

luontainen resistenssi temsaviirille S375H ja M475I kohdissa olevan polymorfismin takia (ks. alempana).

Antiviraalinen vaikutus yhdistettynä muihin viruslääkkeisiin

Antagonistista vaikutusta ei havaittu, kun seuraavia valmisteita arvioitiin temsaviirin kanssa *in vitro*: abakaviiri, didanosini, emtrisitabiini, lamivudiini, stavudiini, tenofoviiridisoproksiili, tsidovudiini, efavirensi, nevirapiini, atatsanaviiri, indinaviiri, lopinaviiri, ritonaviiri, sakinaviiri, enfuvirtidi, maraviroki, ibalitsumabi, delavirdiini, rilpiviriini, darunaviiri, dolutegraviiri tai raltegraviiri. Viruslääkkeillä, joilla ei ole itsenäistä tehoa HI-virukseen (entekaviiri, ribaviriini), ei myöskään ole ilmeistä vaikutusta temsaviirin tehoon.

Resistenssi in vitro

LAI-, NL_{4.3}- ja Bal-laboratoriokantojen peräkkäiset siirrostukset suurenevissa temsaviirin (TMR) pitoisuuksissa 14–49 päivän ajan johtivat gp120-substituutioihin kohdissa L116, A204, M426, M434 ja M475. Rekombinanteista LAI-viruksista, joissa oli TMR-hoidon aikana valikoituneita substituutioita, tehtiin fenotyypiarvioiteja. Lisäksi arvioitiin kliinisissä fostemsaviiritutkimuksissa ennen hoitoa otetuista näytteistä todettujen, S375-kohdan substituution omaavien virusten fenotyyppjä. Kliinisesti merkittävänä pidettyjen virusten fenotyyppit esitetään seuraavassa taulukossa (taulukko 3).

Taulukko 3: Kliinisesti merkittäviä gp120-substituutioita sisältävien rekombinanttien LAI-virusten fenotyyppit

Substituutiot	Kerrannaisuutos verrattuna villin tyyppin viruksen EC50-arvoon	Frekvenssi LANL-tietokannassa (2018) %
Villi tyyppi	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

Huom. L116- ja A204-kohtien substituutioiden fenotyyppit on jätetty pois taulukosta, sillä niitä ei pidetä kliinisesti merkittävänä.

Temsaviirin teho laboratoriossa johdettuja, CD4-riippumattomia viruksia vastaan säilyi.

Ristiresistenssi

Ristiresistenssistä muille retroviruslääkkeille ei ollut näyttöä. Temsaviiri säilytti tehonsa myös viruksiin, jotka olivat resistenttejä raltegraviirille (integraasin säikeen siirron estäjä); rilpiviriinille (NNRTI); abakaviirille, lamivudiinille, tenofoviirille ja tsidovudiinille (NRTI-lääkkeitä); atatsanaviirille ja darunaviirille (proteaasinestäjä); ja enfuvirtidille (gp41-fuusion estäjä).

Joillakin CCR5-hakuisilla, maravirokiresistenteillä viruksilla todettiin heikentynyttä herkkyttä temsaviirille. Sekä CD4-soluihin kohdennettu kiinnittymisen jälkeisten vaiheiden estäjä ibalitsumabi että gp120-glykoproteiiniin kohdennettu kiinnittymistä edeltävien vaiheiden estäjä fostemsaviiri johtavat resistenssiin assosioituvien mutaatioiden kehittymiseen gp120-alueelle. Kliinisissä isolaateissa viisi seitsemästä ibalitsumabille resistentistä viruksesta oli edelleen herkkiä temsaviirille,

ja lopuissa kahdessa viruksessa todettiin heikentynyt herkkyys sekä temsaviirille ($> 1\ 400$ -kertaisesti pienentynyt herkkyys) että ibalitsumabille.

Lisäksi maraviroki, ibalitsumabi ja enfuvirtidi säilyttivät tehonsa sellaisia kohdennettuja mutantteja vastaan, joiden herkkyys temsaviirille oli heikentynyt tai sellaisia kliinisiä vaippoja vastaan, joiden lähtötason temsaviiriherkkyys oli heikentynyt ja joissa oli S375H- tai M426L-substituutio tai sekä M426L- että M475I-substituutio.

Virologinen vaste päivänä 8 genotyypin ja fenotyypin mukaan BRIGHTE-tutkimuksessa gp120-alueen resistenssiin assosioituvien polymorfismien (RAP) vaikutusta toiminnallisen fostemsaviirimonoterapian tuottamaan vasteeseen päivänä 8 arvioitiin vaiheen III tutkimuksessa (BRIGHTE [205888]), johon osallistuneet aikuiset tutkittavat olivat saaneet runsaasti aiempia hoitoja. gp120-alueen RAP-polymorfismien esiintymisellä keskeisissä kohdissa S375, M426, M434 tai M475 oli yhteys pienempään HIV-1-RNA-määrien kokonaisvähentymiseen ja siihen, että pienempi joukko tutkittavia saavutti $> 0,5 \log_{10}$ vähentymän HIV-1-RNA:n kopiomäärissä, verrattuna tutkittaviin, joilla ei ollut muutoksia näissä kohdissa (taulukko 4).

Tutkittavilta seulonta-ajankohtana eristetyissä isolaateissa temsaviiriherkyyden kerrannaisuus vaihteli suuresti alueella 0,06–6 651. Seulonta-ajankohdan fostemsaviirifenotyypin vaikutusta kopiomäärän $> 0,5 \log_{10}$ vähentävävasteeseen päivänä 8 arvioitiin ITT-E-populaatiossa (taulukko 5). Vaikka kliininen vaste vaikuttaa olevan tendenssinomaisesti huonompi, kun TMR:n IC_{50} -arvo on suurempi, tämä lähtötasomuuttuja ei ennusta luotettavasti tehotuloksia aiotun käyttäjäpopulaation joukossa.

Taulukko 4: Virologinen vastekategoria päivänä 8 (satunnaistettu kohortti) ja gp120-alueen resistenssiin assosioituvat polymorfismit (RAP) lähtötilanteessa – ITT-E-populaatio

	n	Satunnaistettu kohortti, FTR 600 mg x 2 (N = 203) n (%)			
		Vastekategoria ^a			Puuttuu ^b
		> 1,0 log ₁₀	> 0,5 – ≤ 1,0 log ₁₀	≤ 0,5 log ₁₀	
n	203	93	38	64	8
Sekvensoitu	194				
Ei gp120-alueen RAP-polymorfismeja (ennalta määritetyissä kohdissa)	106	54 (51)	25 (24)	24 (23)	3 (3)
Ennalta määritettyjä gp120-alueen RAP-polymorfismeja (S375H/I/M/N/T, M426L, M434I, M475I)	88	36 (41)	12 (14)	37 (42)	3 (3)
S375					
S375H/I/M/N/T	64	29 (45)	9 (14)	23 (36)	3 (5)
S375H	1	0	0	1 (100)	0
S375M	5	1 (20)	0	4 (80)	0
S375N	22	10 (45)	3 (14)	8 (36)	1 (5)
M426L	22	7 (32)	3 (14)	12 (55)	0
M434I	9	5 (56)	0	4 (44)	0
M475I	1	0	0	1 (100)	0
1 gp120-alueen RAP	80	31 (39)	12 (15)	34 (43)	3 (4)
2 gp120-alueen RAP-polymorfismia	8	5 (63)	0	3 (38)	0

a. HIV-1-RNA-määrän muutos (log₁₀ kopiota/ml) päivästä 1 päivään 8, n (%)

b. Tutkittavat, joiden virologinen vastekategoria päivänä 8 ei ollut arvioitavissa, koska päivän 1 tai päivän 8 HIV-1-RNA-tiedot puuttuivat, n (%)

Huom. S375Y ei ollut mukana vaiheen III tutkimuksen analyysiä varten etukäteen määritettyjen substituutioiden luettelossa, mutta se todettiin myöhemmin uudeksi polymorfismiksi ja sen osoitettiin pienentävän merkittävästi LAI-virusvaipan TMR-herkkyttä *in vitro*.

RAP = resistenssiin assosioituva polymorfismi.

Taulukko 5: Virologinen vastekategoria päivänä 8 (satunnaistettu kohortti) lähtötilanteen fenotyypistä riippuen – ITT-E-populaatio

Temsaviirin IC ₅₀ -kerrannaisuutoksen kategoria lähtötilanteessa	Virologinen vaste päivänä 8 (HIV-1-RNA-määrän väheneminen > 0,5 log ₁₀ päivästä 1 päivään 8) n = 203
IC ₅₀ -arvon kerrannaisuutosta ei ilmoitettu	5/9 (56 %)
0–3	96/138 (70 %)
> 3–10	11/13 (85 %)
> 10–200	12/23 (52 %)
> 200	7/20 (35 %)

Antiviraalinen vaikutus AE-alatyypin viruksiin

M-ryhmän HIV-1-virusten joukossa temsaviirilla oli huomattavasti heikentynyt antiviraalinen vaikutus AE-alatyypin isolaatteihin. Ei ole suositeltavaa käyttää Rukobia-valmistetta HIV-1-viruksen M-ryhmän CRF01_AE-alatyypin kantojen aiheuttamien infektioiden hoitoon. AE-alatyypin virusten genotyypityksessä todettiin gp120-alueen aminohappokohdissa S375H ja M475I polymorfismeja,

joilla on ollut yhteys huonontuneeseen herkkyYTEEN fostemsaviirille. AE-alatyypin on vallitseva alatyypin Kaakkois-Aasiassa, mutta sitä ei esiinny yleisesti muualla.

Satunnaistetussa kohortissa kahdella tutkittavalla oli seulontavaiheessa AE-alatyypin virus. Toinen tutkittavista (EC₅₀-arvon kerrannaisuus > 4 747-kertainen ja gp120-substituutiot kohdissa S375H ja M475I lähtötilanteessa) ei saavuttanut vastetta fostemsaviirihoitoon päivänä 8. Toinen tutkittava (EC₅₀-arvon kerrannaisuus 298-kertainen ja gp120-substituutio kohdissa S375N lähtötilanteessa) sai lumelääkettä toiminnallisen monoterapian aikana. Molempien tutkittavien HIV-RNA-määrä oli < 40 kopiota/ml viikolla 96 heidän saadessaan fostemsaviiria ja optimoitua taustahoitoa, johon sisältyi dolutegraviiri.

Resistenssin kehittyminen in vivo

Niiden tutkittavien prosenttiosuus, joiden hoito epäonnistui virologisesti viikon 96 analyysiin mennessä, oli satunnaistetussa kohortissa 25 % (69/272) (taulukko 6). Yhteensä 50 %:ssa (26/52) viruksista, joita kerättiin satunnaistettujen kohorttien arviointikelpoisilta tutkittavilta hoidon epäonnistuttua virologisesti, oli hoidon aikana ilmenneitä genotyyppejä gp120-substituutioita neljässä keskeisessä kohdassa (S375, M426, M434, and M475).

Temsaviirin EC₅₀-arvon kerrannaisuutoksen mediaani satunnaistetuilta, arviointikelpoisilta tutkittavilta hoidon epäonnistumishetkellä eristetyissä isolaateissa, joissa oli hoidon aikana ilmenneitä gp120-substituutioita kohdissa 375, 426, 434 tai 475 (n = 26), oli 1 755-kertainen; isolaateissa, joissa ei ollut näissä kohdissa hoidon aikana ilmenneitä gp120-substituutioita, se oli 3-kertainen (n = 26).

Satunnaistetussa kohortissa oli 25 arviointikelpoista tutkittavaa, joilla hoito epäonnistui virologisesti ja joille kehittyi hoidon aikana substituutioita S375N ja M426L ja (harvemmin) S375H/M, M434I ja M475I. Heistä 88 %:lla (22/25) temsaviirin IC₅₀-arvon FCR oli > 3-kertainen (FCR-arvo kuvaa temsaviirin IC₅₀-arvon kerrannaisuutosta [FC] hoidon aikana verrattuna lähtötilanteeseen).

Yhteensä 21:stä 69:stä virusisolaatista (30 %) satunnaistetun kohortin potilailta, joiden hoito epäonnistui virologisesti, todettiin genotyypistä tai fenotyypistä resistenssiä vähintään yhdelle seulontavaiheen optimoidun taustahoidon lääkkeelle. 48 %:lla (31/64) potilaista, joiden hoito epäonnistui virologisesti ja joista oli saatavilla lähtötilanteen jälkeisiä tietoja, virusisolaatteihin oli kehittynyt resistenssi vähintään yhdelle optimoidun taustahoidon lääkkeelle.

Ei-satunnaistetussa kohortissa hoidon todettiin epäonnistuneen virologisesti 51 %:lla potilaista (50/99) viikkoon 96 mennessä (taulukko 6). Niiden virusten osuus, joissa oli seulonta-ajankohtana gp120-alueen resistenssiin assosioituvia substituutioita, oli samaa luokkaa satunnaistetussa ja ei-satunnaistetussa kohortissa. Niiden virusisolaattien osuus, joissa hoidon epäonnistumisajankohtana todettiin hoidon aikana kehittyneitä gp120-alueen resistenssiin assosioituvia substituutioita, oli kuitenkin suurempi ei-satunnaistetussa kohortissa (75 % vs. 50 %). Arviointikelpoisilta ei-satunnaistetuilta tutkittavilta kerätyissä isolaateissa, joissa oli hoidon aikana kehittyneitä substituutioita kohdissa 375, 426, 434 tai 475 (n = 33), temsaviirin EC₅₀-arvon kerrannaisuutoksen mediaani hoidon epäonnistumishetkellä oli 4 216-kertainen; isolaateissa, joissa ei ollut substituutioita näissä kohdissa, se oli 402-kertainen (n = 11).

Ei-satunnaistetussa kohortissa oli 32 arviointikelpoista tutkittavaa, joiden hoito epäonnistui virologisesti ja joille kehittyi hoidon aikana substituutioita S375N ja M426L ja (harvemmin) S375H/M, M434I ja M475I. Heistä 91 %:lla (29/32) temsaviirin IC₅₀-arvon FCR oli > 3-kertainen.

Ei-satunnaistetussa kohortissa yhteensä 45:ssä 50 viruksesta (90 %) potilailta, joiden hoito epäonnistui virologisesti, todettiin genotyypistä tai fenotyypistä resistenssiä vähintään yhdelle optimoidun taustahoidon lääkkeelle seulontavaiheessa. 55 %:lla (27/49) potilaista, joiden hoito epäonnistui virologisesti ja joista oli saatavilla lähtötilanteen jälkeisiä tietoja, virusisolaatteihin oli kehittynyt resistenssi vähintään yhdelle optimoidun taustahoidon lääkkeelle.

Taulukko 6: Hoidon virologiset epäonnistumiset BRIGHTE-tutkimuksessa

	Satunnaistettu kohortti yhteensä	Ei-satunnaistettu kohortti yhteensä
Hoidon virologisten epäonnistumisten määrä	69/272 (25 %)	50/99 (51 %)
Potilaat, joiden hoito epäonnistui virologisesti ja joista oli saatavilla gp120-tietoa lähtötilanteesta	68/272 (25 %)	48/99 (48 %)
Lähtötilanteessa vaipan RAP-polymorfismeja	42/68 (62 %)	26/48 (54 %)
Potilaat, joiden hoito epäonnistui virologisesti ja joista oli saatavilla gp120-tietoa lähtötilanteen jälkeen	52	44
Mikä tahansa hoidon aikana kehittynyt vaipan RAS ^a	26/52 (50%)	33/44 (75%)
Hoidon aikana kehittynyt vaipan RAS ^b	25/52 (48%)	32/44 (73%)
S375H	1/52 (2%)	2/44 (5%)
S375M	1/52 (2%)	3/44 (7%)
S375N	13/52 (25%)	17/44 (39%)
M426L	17/52 (33%)	21/44 (48%)
M434I	5/52 (10%)	4/44 (9%)
M475I	6/52 (12%)	5/44 (11%)
Vaipan RAS ja temsaviirin IC ₅₀ -arvon FCR > 3-kertainen ^{b,c}	22/52 (42%)	29/44 (66%)
Ei vaipan RAS-substituutioita, mutta temsaviirin IC ₅₀ -arvon FCR > 3-kertainen ^c	3/52 (6%)	2/44 (5%)

Vaipan RAP = vaipan resistenssiin assosioituva polymorfismi; vaipan RAS = vaipan resistenssiin assosioituva substituutio.

- Substituutiot kohdissa S375, M426, M434, M475.
- Substituutiot S375H, S375M, S375N, M426L, M434I, M475I.
- Temsaviirin IC₅₀-arvon FCR-arvo > 3 poikkeaa PhenoSense Entry -testissä yleensä havaittavasta vaihtelusta.

Vaikutukset sydänsähkökäyrään

QT-aikaa koskeneessa perusteellisessa satunnaistetussa, lume- ja aktiivikontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa, vaihtovuoroisessa tutkimuksessa 60 tervettä tutkittavaa sai suun kautta lumelääkettä, 1 200 mg fostemsaviiria kerran vuorokaudessa, 2 400 mg fostemsaviiria kahdesti vuorokaudessa tai 400 mg moksifloksasiinia (aktiivinen vertailuvalmiste) satunnaisessa järjestyksessä. Fostemsaviirin anto 1 200 mg:n annoksina kerran vuorokaudessa ei vaikuttanut kliinisesti merkittävästi QTc-aikaan, sillä Friderician menetelmällä korjatun QTc-ajan (QTcF) suurin lumehoidon suhteen korjattu, aikatiotojen suhteen korjattu (2-tahoisen 90 %:n luottamusvälin yläraja) keskimuutos lähtötilanteesta oli 4,3 (6,3) millisekuntia (pienempi kuin kliinisesti merkittävän muutoksen kynnyсарvo, 10 millisekuntia). Fostemsaviirin anto 2 400 mg:n annoksina kahdesti vuorokaudessa 7 päivän ajan oli kuitenkin yhteydessä QTc-ajan kliinisesti merkittävään pitenemiseen, sillä QTcF-ajan suurin lumehoidon suhteen korjattu, aikatiotojen suhteen korjattu (2-tahoisen 90 %:n luottamusvälin yläraja) keskimuutos lähtötilanteesta oli 11,2 (13,3) millisekuntia. Fostemsaviirin anto vakaassa tilassa 600 mg:n annoksina kahdesti vuorokaudessa johti temsaviirin C_{max}-keskiarvoon, joka oli noin 4,2-kertaisesti pienempi kuin temsaviiripitoisuus, jonka ennakoitiin pidentävän QTcF-aikaa 10 millisekunnilla (ks. kohta 4.4).

Kliininen teho

Tiedot fostemsaviirin tehosta HIV-positiivisilla, runsaasti aiempia hoitoja saaneilla aikuisilla tutkittavilla perustuvat tietoihin vaiheen III osittain satunnaistetusta, kansainvälisestä, kaksoissokkoutetusta, lumekontrolloidusta BRIGHTE-tutkimuksesta (205888). BRIGHTE-tutkimukseen osallistuneet 371 HIV-1-positiivista tutkittavaa olivat saaneet runsaasti aiempia hoitoja, ja heillä oli resistenssiä useille lääkeryhmille. Lähtötilanteessa kaikkien tutkittavien viruskuorman oli oltava vähintään 400 kopiota/ml ja retroviruslääkkeiden lääkeryhmiä sai olla jäljellä ≤ 2 ryhmää resistenssin, siedettävyysohjelmien, vasta-aiheiden tai muiden turvallisuusseikkojen vuoksi.

Satunnaistetun kohortin tutkittavilla oli seulontavaiheessa käytössään yksi tai enintään kaksi täysin vaikuttavaa ja saatavilla olevaa retroviruslääkettä, joita voitiin käyttää yhdessä tehokkaana taustahoitona. 272 tutkittavaa sai joko sokkoutettua fostemsaviirihoitoa (600 mg kahdesti vuorokaudessa, n = 203) tai lumehoitoa (n = 69) yhdessä ajankohtaisen epäonnistuneen hoitonsa kanssa 8 päivän toiminnallisen monoterapian ajan. Päivän 8 jälkeen satunnaistetut tutkittavat saivat avointa fostemsaviirihoitoa, 600 mg kahdesti vuorokaudessa, sekä optimoitua taustahoitoa. Satunnaistettu kohortti tuottaa primaarista näyttöä fostemsaviirin tehosta.

Ei-satunnaistetussa kohortissa 99 tutkittavaa, joille ei ollut seulontavaiheessa saatavilla yhtäkään täysin vaikuttavaa, myyntiluvallista retroviruslääkettä, sai avointa fostemsaviirihoitoa (600 mg kahdesti vuorokaudessa) sekä optimoitua taustahoitoa päivästä 1 alkaen. Tutkimusvaiheessa olevien lääkkeiden käyttö optimoidun taustahoidon osana oli sallittua.

Taulukko 7: Demografisten tietojen ja lähtötasotietojen yhteenveto BRIGHTE-tutkimuksen ITT-E-populaatiossa

	Satunnaistettu kohortti			Ei-satunnaistettu kohortti FTR 600 mg x 2 (N = 99)	YHTEENSÄ (N = 371)
	Lume ^a (N = 69)	FTR 600 mg x 2 (N = 203)	Yhteensä (N = 272)		
Sukupuoli, n (%)					
Mies	57 (83)	143 (70)	200 (74)	89 (90)	289 (78)
Ikä (v^b)					
Mediaani	45,0	48,0	48,0	50,0	49,0
≥ 65, n (%)	1 (1)	9 (4)	10 (4)	2 (2)	12 (3)
Etninen tausta, n (%)					
Valkoihoinen	48 (70)	137 (67)	185 (68)	74 (75)	259 (70)
Lähtötilanteen HIV-1-RNA-määrä (log₁₀ kopiota/ml)					
Mediaani	4,6	4,7	4,7	4,3	4,6
Lähtötilanteen CD4+-solumäärä (soluja/mm³)					
Mediaani	100,0	99,0	99,5	41,0	80,0
Lähtötilanteen CD4+-solumäärä (soluja/mm³), n (%)					
< 20	17 (25)	55 (27)	72 (26)	40 (40)	112 (30)
< 200	49 (71)	150 (73)	199 (72)	79 (79)	278 (75)
AIDS-anamnesi, n (%)^c					
Kyllä	61 (88)	170 (84)	231 (85)	89 (90)	320 (86)
HIV-infektion hoidon kesto vuosina, n (%)					
> 15	40 (58)	142 (69)	182 (67)	80 (81)	262 (70)
Aiempien retroviruslääkitysten määrä (ajankohtainen, epäonnistunut hoito mukaan lukien), n (%)					
Vähintään 5	57 (83)	169 (83)	226 (83)	90 (91)	316 (85)
Täysin vaikuttavien lääkeaineiden määrä alkuperäisessä optimoidussa taustahoidossa, 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)
Tutkittavat, joilla anamneesissa samanaikainen hepatiitti B- ja/tai hepatiitti C -infektio					
n (%)	6 (9)	15 (7)	21 (8)	8 (9)	29 (8)

- Lumeryhmään satunnaistetut tutkittavat saivat avoimen vaiheen aikana fostemsaviiria, 600 mg x 2.
- Ikä on imputoitu, jos tarkka syntymäaika ei ole saatavilla.
- AIDS-anamnesi = Kyllä, jos tutkittavan CD4+-solumäärän nadiiri on < 200 solua/mm³ tai jos tautianamnesia koskevan potilaslomakkeen kohdan ”Onko tutkittavalla AIDS?” vastaus on Kyllä.
- N = 15 (15 %) sai ibalitsumabia, joka oli BRIGHTE-tutkimuksen alussa tutkimusvaiheessa

Ensisijaisen päätetapahtuman analyysi, jonka perustana oli HIV-1-RNA-määrien korjattu keskipienenemä päivästä 1 päivään 8 satunnaistetussa kohortissa, osoitti fostemsaviirin olevan tehokkaampi kuin lumelääke (pienenemä 0,79 log₁₀ fostemsaviiriryhmässä vs. 0,17 log₁₀ lumeryhmässä; p < 0,0001, lähtöryhmien mukainen altistunut populaatio [Intent To Treat-Exposed, ITT-E]) (taulukko 8).

Taulukko 8: Plasman HIV-1-RNA-määrän log₁₀-luvun (kopiota/ml) muutos päivästä 1 päivään 8 (satunnaistettu kohortti) BRIGHTE-tutkimuksessa – ITT-E-populaatio

Satunnaistettu hoito	n	Korjattu keskiarvo ^a (95 % Iv)	Ero ^b (95 % Iv)	p-arvo ^c
Lume	69	-0,166 (-0,326; -0,007)	-	-
Fostemsaviiri 600 mg x 2	201 ^d	-0,791 (-0,885; -0,698)	-0,625 (-0,810; -0,441)	< 0,0001

- a. Keskiarvo korjattu päivän 1 HIV-1-RNA-määrän log₁₀-arvon mukaan.
 b. Ero: fostemsaviiri - lume.
 c. Viruskuorman keskimuutos lähtötilanteesta (fostemsaviiri = lume).
 Huom. Varianssin homogeenisuutta mittaavan Levenen testin tuottama p-arvo 0,2082.
 d. Analyysistä jätettiin pois kaksi tutkittavaa, joilta puuttui tieto päivän 1 HIV-1-RNA-määristä. Molemmat kuuluivat fostemsaviiriryhmään.

Päivänä 8 viruskuorma oli pienentynyt lähtötilanteesta > 0,5 log₁₀ kopiota/ml 65 %:lla fostemsaviiriryhmän tutkittavista (131/203) ja > 1 log₁₀ kopiota/ml 46 %:lla fostemsaviiriryhmän tutkittavista (93/203), kun taas lumeryhmässä vastaavat osuudet olivat 19 % (13/69) ja 10 % (7/69). Alaryhmäanalyyseissä fostemsaviirihoitoa saaneilla satunnaistetuilla tutkittavilla, joiden lähtötilanteen HIV-1-RNA-määrä oli > 1 000 kopiota/ml, viruskuorman pienemmän mediaani oli 1,02 log₁₀ kopiota/ml päivänä 8; sokkoutettua lumehoitoa saaneilla vastaava arvo oli 0,00 log₁₀ kopiota/ml.

HIV-1-RNA-määrän (log₁₀ kopiota/ml) mediaanimuutos toiminnallisen FTR-monoterapian päivästä 1 päivään 8 oli samaa luokkaa tutkittavilla, joiden virus oli B-alatyyppejä, ja tutkittavilla, joiden viruksen alatyyppejä oli muu kuin B (F1, BF1 tai C). Päivänä 8 havaitun vasteen mediaani oli pienempi alatyypeissä A1 (n = 2) ja AE (n = 1), mutta otoskoko oli suppea (taulukko 9).

Taulukko 9: HIV-1-RNA-määrän (log₁₀ kopiota/ml) muutos päivästä 1 päivään 8 lähtötilanteen HIV-alatyypin mukaan

Satunnaistettu kohortti, FTR 600 mg x 2 (N = 203)								
Plasman HIV-1-RNA-määrän (log ₁₀ kopiota/ml) muutos päivästä 1 päivään 8								
HIV-alatyypin lähtötilanteessa	n	Keskiarvo	SD	Mediaani	K1	K3	Min	Max
n	199 ^a	-0,815	0,7164	-0,877	-1,324	-0,317	-2,70	1,25
B	159 ^a	-0,836	0,7173	-0,923	-1,360	-0,321	-2,70	1,25
F1	14	-0,770	0,6478	-0,760	-1,287	-0,417	-1,61	0,28
BF1	10	-0,780	0,5515	-0,873	-1,074	-0,284	-1,75	-0,01
C	6	-0,888	0,6861	-0,823	-1,155	-0,558	-2,02	0,05
A1	2	-0,095	0,3155	-0,095	-0,318	0,128	-0,32	0,13
AE	1	0,473		0,473	0,473	0,473	0,47	0,47
Muu ^b	7	-0,787	1,0674	-1,082	-1,529	-0,034	-2,11	1,16

Huom. FTR-monoterapialla tarkoitetaan toiminnallista monoterapiaa, jossa henkilö saa FTR-hoitoa ja taustahoitona ARV-hoitoa, jonka teho on menetetty.

- a. Niiden tutkittavien määrä, joista oli saatavilla tietoja sekä päivästä 1 että päivästä 8.
 b. Muu-ryhmään sisältyvät seuraavat (n): ei analysoitavissa / ei ilmoitettu (1), G (2); rekombinantti virus / yhdistelmä (4).

ITT-E-populaation Snapshot-analyysiin perustuvat virologiset tulokset viikoilla 24, 48 ja 96 esitetään taulukossa 10 (satunnaistettu kohortti) ja taulukossa 11 (ei-satunnaistettu kohortti).

Taulukko 10: Virologiset tulokset (HIV-1-RNA < 40 kopiota/ml) viikoilla 24, 48 ja 96 fostemsaviiria (600 mg x 2) ja optimoitua taustahoitoa saaneilla (satunnaistettu kohortti) BRIGHTE-tutkimuksessa (ITT-E-populaatio, Snapshot-algoritmi)

	Fostemsaviiri 600 mg x 2		
	Viikko 24 (N = 272)	Viikko 48 (N = 272)	Viikko 96 (N = 272)
HIV-1-RNA-määrä < 40 kopiota/ml	53 %	54 %	60 %
HIV-1-RNA-määrä ≥ 40 kopiota/ml	40 %	38 %	30 %
Aikaikkunan tiedoissa määrä ei < 40 kopiota/ml	32 %	26 %	12 %
Lopetettu tehottomuuden vuoksi	< 1 %	2 %	4 %
Lopetettu muista syistä tilanteessa, jossa potilas ei ollut suppressiossa	1 %	3 %	6 %
Retroviruslääkityksen muutos	6 %	7 %	8 %
Ei virologista tietoa	7 %	8 %	10 %
Syyt			
Tutkimus/tutkimuslääke keskeytetty haittatapahtuman tai kuoleman vuoksi	4 %	5 %	6 %
Tutkimus/tutkimuslääke keskeytetty muista syistä	2 %	3 %	3 %
Tietoja puuttuu ikkunan ajalta, mutta tutkittava on edelleen mukana tutkimuksessa	1 %	< 1 %	2 %
HIV-1-RNA-määrä < 40 kopiota/ml lähtötilanteen kovariaattien mukaan, n/N (%)			
Plasman viruskuorma lähtötilanteessa (kopiota/ml)			
< 100 000	116/192 (60 %)	118/192 (61 %)	124/192 (65 %)
≥ 100 000	28/80 (35 %)	28/80 (35 %)	39/80 (49 %)
Lähtötilanteen CD4+-solumäärä (soluja/mm³)			
< 20	23/72 (32 %)	25/72 (35 %)	33/72 (46 %)
20 – < 50	12/25 (48 %)	12/25 (48 %)	14/25 (56 %)
50 – < 200	59/102 (58 %)	59/102 (58 %)	62/102 (61 %)
≥ 200	50/73 (68 %)	50/73 (68 %)	54/73 (74 %)
Täysin vaikuttavien ja saatavilla olevien retroviruslääkeryhmien määrä alkuvaiheen optimoidussa taustahoidossa			
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 %)
Vaste suhteessa DTG:n käyttöön optimoidun taustahoidon osana			
DTG	129/229 (56 %)	127/229 (55 %)	146/229 (64 %)
DTG (kerran vuorokaudessa)	35/58 (60 %)	34/58 (59 %)	40/58 (69 %)
DTG (kahdesti vuorokaudessa)	94/171 (55 %)	93/171 (54 %)	106/171 (62 %)
Ei DTG-komponenttia	15/43 (35 %)	19/43 (44 %)	17/43 (40 %)
Vaste suhteessa DTG:n ja DRV:n käyttöön optimoidun taustahoidon osana			
Sekä DTG- että DRV-komponentit	68/117 (58 %)	60/117 (51 %)	75/117 (64 %)
DTG-komponentti, ei DRV-komponenttia	61/112 (54 %)	67/112 (60 %)	71/112 (63 %)
Ei DTG-komponenttia, mutta DRV-komponentti	5/17 (29 %)	8/17 (47 %)	8/17 (47 %)
Ei DTG- eikä DRV-komponenttia	10/26 (38 %)	11/26 (42 %)	9/26 (35 %)
Sukupuoli			
Mies	104/200 (52 %)	102/200 (51 %)	118/200 (59 %)
Nainen	40/72 (56 %)	44/72 (61 %)	45/72 (63 %)
Etninen tausta			
Valkoihoinen	90/185 (49 %)	92/185 (50 %)	103/185 (56 %)
Musta tai afrikkalaisamerikkalainen / Muu	54/87 (62 %)	54/87 (62 %)	60/87 (69 %)
Ikä (v)			
< 50	81/162 (50 %)	81/162 (50 %)	96/162 (59 %)
≥ 50	63/110 (57 %)	65/110 (59 %)	67/110 (61 %)

N = satunnaistetun kohortin tutkittavien määrä.

DRV = darunaviiri, DTG = dolutegraviiri

* Mukana tutkittavat, jotka eivät lainkaan aloittaneet optimoitua taustahoitoa, jotka määrättiin virheellisesti satunnaistettuun kohorttiin tai joilla oli seulonta-ajankohtana yksi tai useita vaikuttavia retroviruslääkkeitä saatavilla mutta jotka eivät käyttäneet näitä alkuvaiheen optimoidun taustahoitonsa osana.

Satunnaistetussa kohortissa viruskuorman < 200 HIV-1-RNA-kopiota/ml saavutti 68 % tutkittavista viikolla 24, 69 % tutkittavista viikolla 48 ja 64 % tutkittavista viikolla 96. Näinä ajankohtina niiden tutkittavien osuus, joiden viruskuorma oli < 400 HIV-1-RNA-kopiota/ml, oli vastaavasti 75 %, 70 % ja 64 % (ITT-E, Snapshot-algoritmi). CD4+-T-soluarvon keskimuutos lähtötilanteesta suureni edelleen ajan mittaan (90 solua/mm³ viikolla 24, 139 solua/mm³ viikolla 48 ja 205 solua/mm³ viikolla 96). Satunnaistetun kohortin osa-analyysin perusteella tutkittavilla, joiden lähtötilanteen CD4+-T-solumäärät olivat pienimmät (< 20 solua/mm³), CD4+-solumäärä suureni ajan mittaan samankaltaisesti kuin tutkittavilla, joilla lähtötilanteen CD4+-T-solumäärät olivat suuremmat (> 50, > 100, > 200 solua/mm³).

Taulukko 11: Virologiset tulokset (HIV-1-RNA-määrä < 40 kopiota/ml) viikoilla 24, 48 ja 96 fostemsaviiria (600 mg x 2) ja optimoitua taustahoitoa saaneilla (ei-satunnaistettu kohortti) BRIGHTE-tutkimuksessa (ITT-E-populaatio, Snapshot-algoritmi)

	Fostemsaviiri 600 mg x 2		
	Viikko 24 (N = 99)	Viikko 48 (N = 99)	Viikko 96 (N = 99)
HIV-1-RNA-määrä < 40 kopiota/ml	37 %	38 %	37 %
HIV-1-RNA-määrä ≥ 40 kopiota/ml	55 %	53 %	43 %
Aikaikkunan tiedoissa määrä ei < 40 kopiota/ml	44 %	33 %	15 %
Lopetettu tehottomuuden vuoksi	0 %	2 %	3 %
Lopetettu muista syistä tilanteessa, jossa potilas ei ollut suppressiossa	2 %	3 %	6 %
Retroviruslääkityksen muutos	8 %	14 %	19 %
Ei virologista tietoa	8 %	9 %	19 %
Syyt			
Tutkimus/tutkimuslääke keskeytetty	4 %	7 %	14 %
haittatapahtuman tai kuoleman vuoksi			
Tutkimus/tutkimuslääke keskeytetty muista syistä	0 %	2 %	4 %
Tietoja puuttuu ikkunan ajalta, mutta tutkittava on edelleen mukana tutkimuksessa	4 %	0 %	1 %

Ei-satunnaistetussa kohortissa (tutkittavat, joilla ei yhtäkään täysin vaikuttavaa ja myyntiluvallista retroviruslääkettä saatavilla seulonta-ajankohtana), HIV-1-RNA-määrän < 200 kopiota/ml saavuttaneiden tutkittavien osuus oli 42 % viikolla 24, 43 % viikolla 48 ja 39 % viikolla 96; HIV-1-RNA-määrän < 400 kopiota/ml saavuttaneiden tutkittavien osuus taas oli 44 % viikolla 24, 44 % viikolla 48 ja 40 % viikolla 96 (ITT-E, Snapshot-algoritmi). CD4+-solumäärien keskimuutokset lähtötilanteesta suurenevät ajan mittaan ja olivat 41 solua/mm³ viikolla 24, 64 solua/mm³ viikolla 48 ja 119 solua/mm³ viikolla 96.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Rukobia-valmisteen käytöstä HIV-infektion hoidossa kaikissa pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Fostemsaviirin annon jälkeen temsaviirin farmakokinetiikka on samankaltainen sekä terveillä henkilöillä että HIV-1-positiivisilla tutkittavilla. HIV-1-positiivisilla tutkittavilla tutkittavien välinen vaihtelu (%CV) oli plasman temsaviirin C_{max}- ja AUC-arvojen kohdalla 20,5–63 % ja C_t-arvon kohdalla 20–165 %. Tiettyihin vaiheen I tutkimuksiin perustuvassa populaatiofarmakokinetiikan

analyysissä tehtyjen estimaattien mukaan peroraalisen puhdistuman ja peroraalisen keskeisen jakautumistilavuuden vaihtelu tutkittavien välillä oli terveillä tutkittavilla 43 % ja HIV-1-positiivisilla potilailla 48 %.

Imeytyminen

Fostemsaviiri on aihiolääke, joka metaboloituu alkalisen fosfaatin vaikutuksesta temsaviiriksi ohutsuolen luminaalisella pinnalla, eikä sitä yleensä ole havaittavissa plasmasta peroraalisen annon jälkeen. Vaikuttava osa, temsaviiri, imeytyy nopeasti; mediaaniaika maksimipitoisuuksien saavuttamiseen plasmassa (T_{max}) on 2 tuntia annoksen jälkeen (paastotilassa). Temsaviiri imeytyy koko ohutsuolen, umpisuolen ja proksimaalisen nousevan koolonin alueelta.

Taulukossa 12 esitetään farmakokinetiikan parametrit toistuvien peroraalisten fostemsaviiriannosten (600 mg x 2) jälkeen HIV-1-positiivisilla aikuisilla tutkittavilla.

Taulukko 12: Temsaviirin farmakokinetiikan parametrit, kun fostemsaviiria (600 mg x 2) annetaan toistuvina annoksina suun kautta

Farmakokinetiikan parametrit	Geometrisen keskiarvo (CV%) ^a
C_{max} (µg/ml)	1,77 (39,9)
AUC (µg*h/ml)	12,90 (46,4)
C_{12} (µg/ml)	0,478 (81,5)

a. Perustuu populaatiofarmakokinetiikan analyyseihin, joissa valmiste otettiin ruoan kanssa tai ilman yhdessä muiden retroviruslääkkeiden kanssa.
CV = variaatiokerroin.

Temsaviirin absoluuttinen biologinen hyötyosuus oli 26,9 %, kun potilaille annettiin suun kautta 600 mg:n kerta-annos fostemsaviiria.

Ruoan vaikutus

Temsaviirin biologinen hyötyosuus (AUC) ei muuttunut tavanomaisen aterian yhteydessä (noin 423 kcal, 36 % rasvaa), mutta se suureni 81 % runsasrasvaisen aterian yhteydessä (noin 985 kcal, 60 % rasvaa). Tätä ei pidetä kliinisesti merkittävänä. Ruoka ei vaikuttanut temsaviirin C_{max} -arvoihin plasmassa. Ruoan kalori- ja rasvamäärällä ei ollut vaikutusta asiaan.

Jakautuminen

In vivo -tietojen perusteella temsaviiri sitoutuu noin 88-prosenttisesti ihmisen plasman proteiineihin. Ihmisen seerumialbumiini on tärkein proteiineihin sitoutumiseen osallistuva proteiini ihmisen plasmassa. Laskimoon annetun temsaviirin vakaan tilan jakautumistilavuus (V_{ss}) on arviolta 29,5 l. Veren ja plasman radiohiilen kokonais- C_{max} -arvojen suhde oli noin 0,74, mikä viittaa siihen, että temsaviirin ja sen metaboliittien sitoutuminen veren punasoluihin on minimaalista. Vapaan temsaviirin osuus plasmassa oli terveillä tutkittavilla noin 12–18 %, vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla 23 %, vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla 19 % ja HIV-1-positiivisilla henkilöillä 12 %.

Biotransformaatio

In vivo temsaviiri metaboloituu lähinnä esteraasihydrolyysin kautta (36,1 % annetusta annoksesta) ja toissijaisesti CYP3A4-välitteisten oksidaatioreittien kautta (21,2 % annetusta annoksesta). Muiden ei-CYP3A4-välitteisesti muodostuvien metaboliittien osuus on 7,2 % annetusta annoksesta. Glukuronidaatio on vähäinen metaboliareitti (< 1 % annetusta annoksesta).

Temsaviiri metaboloituu laajalti, mikä selittää, että vain 3 % annetusta annoksesta erittyy ihmisen virtsaan ja ulosteeseen. Temsaviiri biotransformoituu kahdeksi merkittäväksi kiertäväksi inaktiiviseksi metaboliitiksi, jotka ovat BMS-646915 (muodostuu hydrolyysin kautta) ja BMS-930644 (muodostuu N-dealkylaation kautta).

Yhteisvaikutukset

In vitro -tietojen ja kliinisten lääkeyhteisvaikutustietojen perusteella merkittäviä yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa, kun fostemsaviiria annetaan sellaisten aineiden kanssa, jotka ovat seuraavien substraatteja: CYP-entsyymit, uridiinidifosfaattiglukuronyylitransferaasit (UGT), P-gp, monilääkeresistenssiproteiini 2 (MRP2), sappihappojen ulosvirtauspumppu (BSEP), natriumin ja taurokolaatin yhteiskuljettajapolypeptidi (NTCP), OAT1, OAT3, orgaanisten kationien kuljettajaproteiini 1 (OCT1) ja OCT2. *In vitro* -tietojen perusteella temsaviiri ja sen kaksi metaboliittia (BMS-646915 ja BMS-930644) estivät MATE1/2K-proteiinien toimintaa (MATE = multidrug and toxin extrusion protein). Tällä yhteisvaikutuksella ei todennäköisesti ole kliinistä merkitystä.

Eliminaatio

Temsaviirin terminaalinen puoliintumisaika on noin 11 tuntia. Laskimoon annettaessa temsaviirin puhdistuma plasmasta oli 17,9 l/h, ja peroraalisen annon jälkeen näennäinen puhdistuma (CL/F) oli 66,4 l/h. Kun ihmiselle annettiin massatasapainotutkimuksessa suun kautta kerta-annoksena 300 mg ¹⁴C-leimattua fostemsaviiria, 51 % radioaktiivisuudesta erittyi virtsaan ja 33 % ulosteeseen. Tässä tutkimuksessa toteutetun rajallisen sapen keruun perusteella (3–8 tuntia annoksesta) 5 % radioaktiivisesta annoksesta erittyi sappeen. Tämä viittaa siihen, että osa valmisteen erittymisestä ulosteeseen tapahtuu sappeen erittymisen kautta.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Kun depotmuotoisia fostemsaviiritabletteja annettiin kerran tai toistuvasti, plasman temsaviirialtistus (C_{max} ja AUC) vaikutti suurenevan suhteessa annokseen tai hieman enemmän kuin suhteessa annokseen HIV-1-positiivisilla tutkittavilla.

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat

Temsaviirin farmakokinetiikkaa ei ole arvioitu alle 18-vuotiailla lapsilla ja nuorilla.

Iäkkäät

HIV-1-positiivisten aikuispotilaiden tietoihin perustuva temsaviirin populaatiofarmakokinetiikan analyysi osoitti, ettei iällä ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta temsaviirialtistukseen.

Temsaviirin farmakokinetiikasta 65 vuotta täyttäneillä tutkittavilla on niukasti tietoa. Iäkkäät potilaat saattavat olla herkempiä lääkkeen aiheuttamalle QT-ajan pitenemiselle (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta temsaviirialtistukseen 600 mg:n fostemsaviirikerta-annoksen jälkeen arvioitiin avoimessa tutkimuksessa 30 aikuisella tutkittavalla, joilla oli normaali munuaistoiminta, lievä, keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta tai loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta ja käytössä hemodialyysihoito (n = 6 kussakin ryhmässä). Kun tiedot ryhmiteltiin kreatiiniinipuhdistuman (CLcr) perusteella (lievä munuaisten vajaatoiminta, CLcr 60–89 ml/min; keskivaikea munuaisten vajaatoiminta, CLcr 30 – < 60 ml/min; vaikea tai loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta ja käytössä hemodialyysihoito, CLcr < 30 ml/min), munuaisten vajaatoiminta ei vaikuttanut kliinisesti oleellisesti temsaviirin (kokonaistemsaviirin eikä sitoutumattoman temsaviirin) farmakokinetiikan altistusparametreihin (C_{max} - ja AUC-arvoihin). Vaikean munuaisten vajaatoiminnan ryhmässä TMR-pitoisuuksien keskiarvo oli noin 58 % suurempi kuin ryhmässä, jonka tutkittavien munuaistoiminta oli normaali. Regressiomallilla ennustetut keskisuurenemat plasman TMR-pitoisuuksien (sitoutumaton osuus) C_{max} - ja AUC-arvoissa olivat ≤ 15 % ja AUC-arvon kohdalla ≤ 30 % ryhmissä, joiden tutkittavilla oli lievä, keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta. C_{max} (sitoutuneen ja sitoutumattoman lääkkeen osalta) oli pienempi kuin temsaviirin altistusvasteen perusteella laskettu C_{max} -kynnysarvo eli noin 4,2-kertainen suurenema (7 500 ng/ml). Temsaviiri ei poistunut tehokkaasti hemodialyysin aikana, ja noin 12,3 % annetusta annoksesta poistui 4 tunnin

pituisen hemodialyysikerran aikana. Kun hemodialyysi aloitettiin 4 tunnin kuluttua temsaviirin annosta, temsaviirin kokonais- C_{max} -arvo plasmassa suureni keskimäärin 46 % ja AUC-arvo pieneni keskimäärin 11 % verrattuna lääkkeen farmakokinetiikkaan ilman hemodialyysia.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminnan vaikutusta temsaviirialtistukseen 600 mg:n fostemsaviirikerta-annoksen jälkeen arvioitiin avoimessa tutkimuksessa 30 aikuisella tutkittavalla, joilla oli normaali maksan toiminta ($n = 12$), lievä maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka A, $n = 6$), keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka B, $n = 6$) tai vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka C, $n = 6$). Lievää, keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla altistus (sitoutumattomalle temsaviirille ja kokonaistemsaviirille) suureni C_{max} - ja AUC-arvojen perusteella 1,2–2,2-kertaisesti. Kuitenkin 2-tahoisen 90 % luottamusvälin ylärajat maksan vajaatoiminnan vaikutukselle plasman kokonaistemsaviirin ja sitoutumattoman temsaviirin C_{max} -arvoihin alittavat temsaviirin altistus-vastesuhteen perusteella lasketun C_{max} -kynnysarvon eli noin 4,2-kertaisen suureneman (7 500 ng/ml) (ks. kohta 5.1, Vaikutukset sydänsähkökäyrään).

Sukupuoli

Populaatiofarmakokinetiikan analyysit viittasivat siihen, että sukupuolella ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta temsaviirialtistukseen. Analyysiin otettiin tietoja 764 tutkittavasta, joista 216 (28 %) oli naisia.

Etninen tausta

Populaatiofarmakokinetiikan analyysit viittasivat siihen, että etnisellä taustalla ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta temsaviirialtistukseen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Karsinogeenisuus ja mutageenisuus

Fostemsaviiri ja temsaviiri eivät olleet mutageenisia eivätkä klastogeenisiä *in vitro* -testeissä, joissa käytettiin bakteereita ja viljeltyjä nisäkässoluja, eikä rotan mikrotumatestissä *in vivo*. Fostemsaviiri ei ollut karsinogeeninen pitkäaikaistutkimuksissa, joissa valmistetta annettiin letkulla suun kautta hiirille 26 viikon ajan ja rotille 100 viikon ajan.

Lisääntymistoksisuus

TMR-altistus, joka oli jopa 125-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen ihmisen suositusannoksilla, ei vaikuttanut urosrottien hedelmällisyyteen, vaikka siihen liittyi kives- ja lisäkivistoksisuutta. Altistukset, jotka olivat enintään 186-kertaisia verrattuna ihmisen altistukseen ihmisen suositusannoksilla, eivät myöskään huonontaneet naaraiden hedelmällisyyttä eivätkä vaikuttaneet haitallisesti tiineyden alkuvaiheeseen. Alkion/sikiön todettiin altistuvan valmisteelle erillisessä jakautumistutkimuksessa, jossa tiineille rotille annettiin ^{14}C -FTR-valmistetta suun kautta. Tällä lajilla ei kuitenkaan todettu alkion/sikiön kehitykseen kohdistuvia vaikutuksia, kun altistus oli enintään 200-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen ihmisen suositusannoksilla. Altistukset, jotka olivat enintään 30-kertaisia verrattuna ihmisen altistukseen ihmisen suositusannoksilla, eivät myöskään vaikuttaneet kaniinien alkuioiden/sikiöiden kehitykseen. Rotalla enintään 50-kertainen altistus verrattuna ihmisen altistukseen ihmisen suositusannoksilla ei vaikuttanut poikasten prenataaliseen eikä postnataaliseen kehitykseen kuten puberteetin saavuttamiseen ja oppimismuistiin. Kun emon altistus oli enintään 130-kertainen verrattuna ihmisen AUC-arvoon ihmisen suositusannoksilla, poikasten elinkelpoisuus syntymän jälkeen huononi. Tämä johtui todennäköisesti suurentuneesta TMR-altistuksesta maidon kautta. TMR erittyy imettävien rottien maitoon, ja sitä esiintyy valmisteelle maidon kautta altistuneiden rotanpoikasten veressä.

Toistuvaisannosten toksisuus

Fostemsaviiria on tutkittu toistuvaisannoksilla toteutetuissa toksisuustutkimuksissa rotilla (kesto enintään 26 viikkoa) ja koirilla (kesto enintään 39 viikkoa). Kardiovaskulaaristen

telemetriatutkimusten tulokset viittasivat siihen, että sekä FTR että TMR pidensivät koirien QT-aikaa minimaalisesti (noin 8–18 ms), kun plasman TMR-pitoisuus oli > 2-kertainen verrattuna ihmisen suositusannoksilla saavutettavaan C_{max} -arvoon. Tärkeimpiä löydöksiä olivat kivistoksisuus (siemenepiteelin degeneraatio, siittiöiden liikkuvuuden huononeminen ja siittiöiden morfologian muutokset), munuaistoksisuus (virtsan pH:n lasku, munuaistubulusten dilataatio, munuaisten painon ja virtsavolyymien suureneminen), lisämunuaistoksisuus (angiektasia, lisämunuaisten koon ja painon nousu) ja maksatoksisuus (maksan kanalikulusten sappipigmenttikertymät ja lipofuskiinipigmenttikertymät Kupfferin soluissa). Näitä löydöksiä todettiin vain rotalla (kun systeeminen altistus oli AUC-arvon perusteella ≥ 30 -kertainen verrattuna ihmisen kliiniseen altistukseen 600 mg:n annoksilla kahdesti vuorokaudessa); poikkeuksena oli koiralla todettu maksatoksisuus (altistuksen ollessa ≥ 3 -kertainen). Valtaosa näistä vaikutuksista oli kestosta riippuvaisia ja korjautui, kun hoito lopetettiin.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Hydroksiipropyyliselluloosa
Hypromelloosi
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste

Poly(vinyylialkoholi)
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli 3350
Talkki
Keltainen rautaoksidi (E172)
Punainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Valkoinen HDPE-polyeteenipurkki, jossa on polypropeenista valmistettu lapsiturvallinen suljin ja polyeteenipinnoitettu, induktiokuumasautamattu tiiviste. Kussakin pakkauksessa on yksi tai kolme purkkia ja kussakin purkissa on 60 depottablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 4.2.2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Rukobia 600 mg depottabletti
fostemsaviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi depottabletti sisältää fostemsaviiritrometamiinia vastaten 600 mg fostemsaviiria.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Depottabletti
60 depottablettia

180 (kolme 60 tabletin purkkia) depottablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

rukobia

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PURKIN ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rukobia 600 mg depottabletti
fostemsaviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi depottabletti sisältää fostemsaviiritrometamiinia vastaten 600 mg fostemsaviiria.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

60 depottablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

ViiV Healthcare BV

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1518/001

EU/1/20/1518/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Rukobia 600 mg depottabletti fostemsaviiri

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Rukobia on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Rukobia-valmistetta
3. Miten Rukobia-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Rukobia-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Rukobia on ja mihin sitä käytetään

Rukobia sisältää fostemsaviiria ja on HIV-lääke (retroviruslääke), joka on tyypiltään *kiinnittymisen estäjä*. Se vaikuttaa kiinnittymällä HI-virukseen, jolloin virus ei pysty kulkeutumaan verisolujen sisään.

Rukobia-valmistetta käytetään muiden retroviruslääkkeiden kanssa (*yhdistelmähoitona*) HIV-infektion hoitoon aikuisilla, joiden hoitovaihtoehdot ovat rajallisia (muut retroviruslääkkeet eivät ole riittävän tehokkaita tai eivät sovellu potilaalle).

Rukobia ei paranna HIV-infektiota; se pienentää elimistön virusmääriä ja pitää ne alhaisella tasolla. HIV-infektio pienentää CD4-solujen määrää elimistössä, joten HI-virusmäärien pitäminen alhaisella tasolla myös suurentaa CD4-solujen määrää veressä. CD4-solut ovat eräs veren valkosolutyyppeistä, jolla on tärkeä merkitys infektioiden torjunnassa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Rukobia-valmistetta

Älä ota Rukobia-valmistetta

- jos olet **allerginen fostemsaviirille** tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos otat jotakin seuraavista lääkkeistä:
 - **karbamatsepiini** tai **fenytoiini**, **epilepsian** hoitoon ja kouristuskohtausten ehkäisyyn
 - **mitotaani**, useiden **syöpä**tyyppien hoitoon
 - **entsalutamidi**, **eturauhassyövän** hoitoon
 - **rifampisiini**, joidenkin **bakteeri-infektioiden** kuten **tuberkuloosin** hoitoon
 - **mäkikuismaa** (*Hypericum perforatum*) sisältävät lääkkeet (rohdosvalmiste **masennuksen** hoitoon).

- ➔ **Jos arvelet, että jokin näistä koskee sinua, älä ota Rukobia-valmistetta** ennen kuin olet selvittänyt asian hoitavan lääkärin kanssa.

Varoitukset ja varotoimet

Tarkkailtavat seikat

Joillekin HIV-lääkkeiden käyttäjille kehittyy muita tiloja, jotka voivat olla vakavia. Näitä ovat esimerkiksi:

- infektioit ja tulehdukset
- nivelkipu, jäykkyys ja luusto-ongelmat

Sinun on tärkeää tietää, millaisiin oireisiin ja löydöksiin on kiinnitettävä huomiota Rukobia-hoidon aikana.

- ➔ Ks. tämän pakkausselosteen kohta 4.

Ennen Rukobia-hoidon aloittamista on tärkeää kertoa lääkärille seuraavista:

- jos sinulla on tai on ollut **sydänvaivoja** tai jos huomaat epätavallisia muutoksia sykkeessäsi (esim. liian nopea tai liian hidas syke). Rukobia voi vaikuttaa sydämen rytmiin.
 - jos sinulla on tai on ollut **maksatauti**, kuten hepatiitti B tai hepatiitti C.
- ➔ **Keskustele lääkärin kanssa**, jos asia koskee sinua. Ylimääräiset kontrollikäynnit ja niihin kuuluvat verikokeet voivat olla tarpeen lääkityksesi aikana.

Säännölliset verikokeet ovat tarpeen

Koko Rukobia-hoitosi ajan lääkäri järjestää sinulle säännöllisiä verikokeita veren HI-virusmäärien mittaamiseksi ja haittavaikutusten seuraamiseksi. Näistä haittavaikutuksista kerrotaan tarkemmin tämän pakkausselosteen **kohdassa 4**.

Pidä säännöllisesti yhteyttä lääkäriin

Rukobia auttaa pitämään taudin hallinnassa, mutta se ei paranna HIV-infektiota. Lääkettä on otettava päivittäin, jotta tauti ei pahenisi. Rukobia ei paranna HIV-infektiota, joten sinulle voi edelleen kehittyä muita HIV-infektioon liittyviä infektioita tai sairauksia.

- ➔ **Pidä yhteyttä hoitavaan lääkäriin äläkä lopeta Rukobia-hoitoa**, ellet ole kysynyt neuvoa lääkäriltä.

Lapset ja nuoret

Rukobia-valmistetta ei suositella alle 18-vuotiaille, koska sitä ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja Rukobia

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut muita lääkkeitä tai jos aloitat uuden lääkkeen käytön.

Rukobia-valmistetta ei saa ottaa yhdessä eräiden muiden lääkkeiden kanssa

Älä ota Rukobia-valmistetta, jos otat jotakin seuraavista lääkkeistä:

- **karbamatsepiini** tai **fenytoiini**, **epilepsian** hoitoon ja kouristuskohtausten ehkäisyyn
- **mitotaani**, useiden **syöpätyyppien** hoitoon
- **entsalutamidi**, **eturauhassyövän** hoitoon
- **rifampisiini**, joidenkin **bakteeri-infektioiden** kuten **tuberkuloosin** hoitoon
- **mäkikuismaa** (*Hypericum perforatum*) sisältävät rohdosvalmisteet, **masennuksen** hoitoon.

Seuraavan lääkkeen käyttö yhdessä Rukobia-valmisteen kanssa ei ole suositeltavaa:

- elbasviiri/gratsopreviiri, **hepatiitti C -infektion** hoitoon.

- ➔ **Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle**, jos käytät tätä lääkettä.

Jotkin lääkkeet voivat vaikuttaa Rukobia-hoidon tehoon

Jotkin lääkkeet saattavat myös suurentaa haittavaikutusten todennäköisyyttä. Rukobia voi myös vaikuttaa joidenkin muiden lääkkeiden tehoon.

Kerro lääkärille, jos käytät mitä tahansa seuraavassa luettelossa mainittavaa lääkettä:

- amiodaroni, disopyramidi, ibutilidi, prokaiiniamidi, kinidiini tai sotaloli, **sydänvaivojen** hoitoon
 - **statiinit** (atorvastatiini, fluvastatiini, pitavastatiini, rosuvastatiini tai simvastatiini), **kolesterolipitoisuuksien pienentämiseen**
 - etinyyliestradioli, **raskauden ehkäisyyn**
 - tenofoviirialafenamidi, **viruslääke**.
- ➔ **Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle**, jos käytät jotakin näistä lääkkeistä. Lääkäri saattaa päättää muuttaa lääkannostasi tai järjestää sinulle ylimääräisiä kontrollikäyntejä.

Raskaus

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, **älä ota Rukobia-valmistetta** ennen kuin olet keskustellut asiasta lääkärin kanssa. **Hoitava lääkäri** kertoo sinulle Rukobia-valmisteen raskauden aikaisen käytön hyödyistä ja siihen liittyvistä riskeistä lapsellesi.

Imetys

Imettämistä **ei suositella** HIV-positiivisille naisille, koska HIV-infektio saattaa tarttua lapseen äidinmaidon välityksellä.

Ei tiedetä, erittyvätkö Rukobia-valmisteen sisältämät aineet rintamaitoon ja aiheuttavatko ne haittaa lapselle. Jos imetät tai harkitset imettämistä, **keskustele asiasta** lääkärin kanssa **mahdollisimman pian**.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Rukobia voi aiheuttaa huimausta tai muita haittavaikutuksia, jotka voivat huonontaa tarkkaavuuttasi. Älä aja äläkä käytä koneita, ellei ole varma, ettei tarkkaavuutesi ole heikentynyt.

3. Miten Rukobia-valmistetta otetaan

Ota Rukobia-valmistetta juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

- **Tavanomainen annos** on yksi 600 mg:n Rukobia-tabletti kahdesti vuorokaudessa.
- **Rukobia-tabletit niellään kokonaisina** nesteen kera. **Tabletteja ei saa pureskella, murskata eikä pilkkoa** – tällöin lääke voi imeytyä liian nopeasti elimistöön.
- Rukobia-valmiste voidaan ottaa **ruoan kanssa tai ilman**.

Jos otat enemmän Rukobia-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat liian monta Rukobia-tablettia, **ota yhteys lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan**. Näytä ammattilaisille Rukobia-pakkaus, jos mahdollista.

Jos unohtat ottaa Rukobia-valmistetta

Ota Rukobia heti kun muistat asian. Jos on kuitenkin jo melkein aika ottaa seuraava annos, jätä unohtunut annos väliin ja palaa normaaliin aikatauluusi. **Älä ota kaksinkertaista annosta** korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Jos olet epävarma oikeasta toimintatavasta, **kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekista**.

Jos lopetat Rukobia-valmisteen käytön

Älä lopeta Rukobia-valmisteen käyttöä keskustelematta asiasta hoitavan lääkärin kanssa. Jatka Rukobia-hoitoa niin pitkään kuin lääkäri määrää, jotta HIV-infektio pysyisi hallinnassa eikä tauti pahenisi. Älä lopeta hoitoa, ellei lääkäri kehota sinua tekemään niin.

Jos sinulla on lisäkysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. **Siksi on erittäin tärkeää, että kerrot lääkärille kaikista muutoksista terveydentilassasi.**

Infektioiden ja tulehdusten oireet ovat yleisiä (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä) Pitkälle edenneessä HIV-infektiossa (AIDS) immuunijärjestelmä on heikentynyt ja vakavien infektioiden (*opportunististen infektioiden*) riski suurenee. Kun hoito aloitetaan, immuunijärjestelmä vahvistuu ja elimistö alkaa torjua infektioita.

Tällöin voi kehittyä infektioiden ja tulehdusten oireita, joiden syynä on jompikumpi seuraavista:

- vanhojen, piilevien infektioiden oireiden paheneminen, kun elimistö torjuu infektioita
- immuunijärjestelmän hyökkääminen virheellisesti elimistön terveitä kudoksia vastaan (*autoimmuunisairaudet*).

Autoimmuunisairauksien oireet voivat kehittyä useiden kuukausien kuluttua HIV-lääkityksen aloittamisesta.

Oireita voivat olla mm. seuraavat:

- **lihasheikkous** ja/tai **lihaskipu**
- **nivelkipu** tai **nivelten turvotus**
- **heikkous**, joka alkaa käsistä ja jalkateristä ja nousee vartaloa kohti
- **sydämentykytys** tai **vapina**
- **liiallinen levottomuus** ja **liikehtiminen** (*yliaktiivisuus*).

Jos sinulle kehittyy infektion tai tulehduksen oireita tai havaitset mitä tahansa edellä mainituista oireista:

➔ **Ota heti yhteys lääkäriin.** Älä ota muita lääkkeitä infektion hoitoon neuvottelematta ensin lääkärin kanssa.

Hyvin yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä):

- pahoinvointi
 - ripuli
 - oksentelu
 - vatsakipu
 - päänsärky
 - ihottuma.
- ➔ **Keskustele lääkärin kanssa**, jos sinulle kehittyy mitään haittavaikutuksia.

Yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä):

- ruoansulatusvaivat
 - energian puute (*uupumus*)
 - EKG-tutkimuksessa todettavat sydämen rytmihäiriöt (*QT-ajan piteneminen*)
 - lihaskipu
 - uneliaisuus
 - huimaus
 - makuaistin häiriöt
 - ilmavaivat
 - nukkumisvaikeudet (*unettomuus*)
 - kutina.
- ➔ **Keskustele lääkärin kanssa**, jos sinulle kehittyy mitään haittavaikutuksia.

Jotkin haittavaikutukset tulevat mahdollisesti esiin vain verikokeissa, eivätkä ne välttämättä ilmene heti Rukobia-hoidon aloittamisen jälkeen.

Seuraavia yleisiä haittavaikutuksia saatetaan todeta verikokeissa:

- lihaksissa muodostuvien entsyymien määrän suureneminen (kreatiinifosfokinaasi, lihasvaurion merkkiaine)
- kreatiniinipitoisuuden suureneminen; kreatiniini on munuaistoiminnan tehokkuuden merkkiaine
- maksan tuottamien entsyymien määrän suureneminen (transaminaasit, maksavaurion merkkiaineita).

Muut haittavaikutukset, joita saatetaan todeta verikokeissa

Eräitä muita haittavaikutuksia on esiintynyt joillakin potilailla, mutta niiden tarkka yleisyys on tuntematon:

- veren bilirubiinipitoisuuden suureneminen (bilirubiini on maksassa muodostuva aine).

Nivelkipu, jäykkyys ja luusto-oireet

Joillekin HIV-lääkkeiden yhdistelmähoidon käyttäjille voi kehittyä luukuolio eli *osteonekroosi*. Sen yhteydessä osa luukudoksesta kuolee, koska luun verenkierto on heikentynyt. Tämän tilan todennäköisyys voi suurentua:

- jos yhdistelmähoito on jatkunut pitkään
- jos samanaikaisesti käytetään tulehdusta hillitsevää kortikosteroidilääkitystä
- jos potilas käyttää alkoholia
- jos immuunijärjestelmä on hyvin heikko
- jos potilas on ylipainoinen.

Luukuolion oireita ovat:

- nivelten jäykkyys
- säryt ja kivut nivelissä (erityisesti lonkassa, polvessa tai olkapäässä)
- liikkumisvaikeudet.

Jos havaitset mitä tahansa näistä oireista:

→ **Kerro asiasta lääkärille.**

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Rukobia-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja purkissa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Rukobia sisältää

- Vaikuttava aine on fostemsaviiri. Yksi tabletti sisältää fostemsaviiritrometamiinia vastaten 600 mg fostemsaviiria.
- Muut aineet ovat hydroksipropyyliselluloosa, hypromelloosi, vedetön kolloidinen piidioksidi, magnesiumstearaatti, poly(vinyylialkoholi), titaanidioksidi (E171), makrogoli 3350, talkki, keltainen rautaoksidi (E172), punainen rautaoksidi (E172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Rukobia 600 mg depottabletti on vaaleanruskea, soikea, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka pituus on noin 19 mm, leveys noin 10 mm ja paksuus noin 8 mm ja jonka toisella puolella on koodi ”SV 1V7”.

Kussakin pakkauksessa on yksi tai kolme purkkia ja kussakin purkissa on 60 depottablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV

Norge

GlaxoSmithKline AS

Tel: + 372 8002640

Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40800672524

Ireland

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

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Sverige

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

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

United Kingdom (Pohjois-Irlanti)

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

Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi {KK/VVVV}.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.