

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Rukobia 600 mg retard tabletta

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

600 mg fosztemszavirnak megfelelő fosztemszavir-trometamint tartalmaz retard tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Retard tabletta.

Bézs színű, filmbevonatú, mindkét oldalán domború felületű, ovális alakú, megközelítőleg 19 mm hosszúságú, 10 mm szélességű és 8 mm vastagságú, egyik oldalán „SV 1V7” mélynyomású jelzéssel ellátott tabletta.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A Rukobia más antiretrovirális készítményekkel kombinációban alkalmazva multidrogrezisztens HIV-1 vírus által okozott fertőzések kezelésére javallott olyan felnőtteknél, ahol más szuppressziót eredményező antivirális kezelés nem lehetséges (lásd 4.4 és 5.1 pont).

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

A Rukobia-t HIV-fertőzés kezelésében jártas orvosnak kell rendelnie.

#### Adagolás

A fosztemszavir ajánlott adagja naponta kétszer 600 mg.

#### *Kihagyott adagok*

Ha a beteg elmulasztotta bevenni a fosztemszavir egy adagját, akkor be kell vennie, amint az eszébe jut, kivéve ha a következő adag bevétele már majdnem esedékes. Ebben az esetben az elmulasztott adagot ki kell hagyni, és a következő szokásos adagot kell bevenni, majd az adagolási rendnek megfelelően folytatni a kezelést. A beteg ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

#### *Idősek*

Nincs szükség dózismódosításra (lásd 4.4 és 5.2 pont).

#### *Vesekárosodás*

Nincs szükség dózismódosításra vesekárosodásban szenvedő vagy hemodialízis kezelésben részesülő betegek esetében (lásd 5.2 pont).

#### *Májkárosodás*

Nincs szükség dózismódosításra májkárosodásban szenvedő betegek esetében (lásd 5.2 pont).

### Gyermekek és serdülők

A fosztemszaivir biztonságosságát és hatásosságát nem igazolták 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása az 5.2 pontban található, de nincs az adagolásra vonatkozó javaslat.

### Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A fosztemszaivir étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül is bevehető (lásd 5.2 pont). A retard tablettát egészben, vízzel kell lenyelni, a tablettá szétrágása, porrá törése vagy széttörése nélkül.

### **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Erős CYP3A-induktorokkal, többek között karbamazepinnel, fenitoinnal, mitotánnal, enzalutamiddal, rifampicinnel vagy közönséges orbáncfűvel történő egyidejű alkalmazás (lásd 4.5 pont).

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

#### Immunreaktívációs szindróma

Az antiretrovirális terápia (antiretroviral therapy, ART) megkezdésekor súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegeknél a tünetmentes vagy reziduális opportunistá patogénekkal szemben gyulladásoo reakció léphet fel, ami súlyos klinikai állapot kialakulásához vagy a tünetek súlyosbodásához vezethet. Ilyen reakciót általában az ART indítása utáni első hetekben vagy hónapokban figyeltek meg. Főbb példák erre a cytomegalovírus retinitis, a generalizált és/vagy fokális mycobacterium fertőzések, valamint a *Pneumocystis jirovecii* (*P. carinii*) pneumonia. Bármilyen gyulladásoo tünetet haladéktalanul ki kell vizsgálni, illetve szükség esetén kezelni kell. Autoimmun betegségek (pl. Graves-kór, autoimmun hepatitis, polymyositis és Guillain-Barré szindróma) előfordulását szintén jelentették immunreaktíváció esetén, azonban a jelentések szerint a kialakulás időpontja változó és ezek az események akár több hónappal a kezelés megkezdése után is előfordulhatnak, illetve atipikus megjelenési formában jelentkezhetnek.

#### QTc megnyúlás

A fosztemszaivir szupraterápiás dózisának alkalmazásakor (a terápiás dózis megközelítőleg 4,2-szereséhez tartozó  $C_{max}$  értéken) az elektrokardiogramon látható QTc intervallum jelentős megnyúlását tapasztalták (lásd 5.1 pont). A fosztemszaivir elővigyázatossággal alkalmazandó olyan betegek esetén, akiknél a kórelőzményben a QT intervallum megnyúlása szerepel, olyan gyógyszerrel történő együttes alkalmazás esetén, amelynél ismertén fennáll a *torsade de pointes* ritmuszavar előfordulásának kockázata (pl. amiodaron, dizopiramid, ibutilid, prokainamid, kinidin vagy szotalol), vagy olyan betegeknél, akiknél már fennáll valamilyen releváns szívbetegség. Az idős betegek hajlamosabbak a QT intervallum gyógyszer által indukált megnyúlására.

#### Hepatitis B vagy C vírusfertőzésben is szenvedő betegek

Hepatitis B és/vagy C társfertőzésben szenvedő betegeknél ajánlott a máj biokémiai jellemzőinek rendszeres ellenőrzése. A krónikus hepatitis B-ben vagy C-ben szenvedő és kombinált antiretrovirális kezelésben részesülő betegeknél fokozott a májat érintő súlyos és potenciálisan fatális kimenetelű mellékhatások kockázata. A hepatitis B vagy C egyidejű antivirális kezelése esetén ezen gyógyszerek alkalmazási előírását is figyelembe kell venni.

#### Opportunistá fertőzések

A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy a fosztemszaivir vagy bármely más antiretrovirális kezelés nem gyógyítja meg a HIV-fertőzést, és továbbra is kialakulhatnak opportunistá fertőzések és a HIV-fertőzés

egyéb szövődményei. Ezért a betegeket az ilyen szövődményes HIV-betegségek kezelésében jártas orvosok gondos megfigyelése alatt kell tartani.

### Osteonecrosis

Bár az etiológiáját multifaktoriálisnak tekintik (beleértve a kortikoszteroidok használatát, a biszfoszfonátokat, az alkoholfogyasztást, a súlyos immunszuppressziót, a nagyobb testtömeg-indexet), osteonecrosis eseteket jelentettek előrehaladott HIV-betegségben szenvedőknél és/vagy hosszú időtartamú CART-expozíció (combination antiretroviral therapy, kombinált antiretrovirális kezelés) esetén. A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy forduljanak orvoshoz, ha ízületi fájdalmat, ízületi merevséget vagy mozgási nehézséget észlelnek.

### Korlátozott antivirális hatás

*In vitro* adatok azt mutatják, hogy a temszavir antivirális hatása a HIV-1 M-csoport vírustörzseire korlátozódik. Az M-csoporton kívül más HIV-1 törzsek által okozott fertőzések kezelésére a Rukobia nem alkalmazható (lásd 5.1 pont).

A HIV-1 M-csoporton belül jelentősen csökken az antivirális aktivitás a CRF01\_AE vírussal szemben. A rendelkezésre álló adatok azt mutatják, hogy ez az altípus természetes rezisztenciával rendelkezik a temszavirral szemben (lásd 5.1 pont). A HIV-1 M-csoport CRF01\_AE altípusú vírustörzsei által okozott fertőzés kezelésére a Rukobia alkalmazása nem ajánlott (lásd 5.1 pont).

### Gyógyszerkölsönhatások

Az elbasvir/grazoprevir egyidejű alkalmazása fosztemszavirral nem javasolt, mivel a megnövekedett grazoprevir koncentráció növelheti a GPT (ALAT) emelkedésének kockázatát (lásd 4.5 pont).

Bizonyos sztatinok, amelyek OATP1B1/3 vagy BCRP szubsztrátok (rozuvasztatin, atorvasztatin, pitavasztatin, szimvasztatin és fluvasztatin) fosztemszavirral történő egyidejű alkalmazása esetén a sztatin készítmény adagolásának módosítása és/vagy óvatos dózisztitrálása javasolt (lásd 4.5 pont).

A fosztemszavir szájon át szedhető fogamzásgátlókkal történő egyidejű alkalmazása esetén a temszavir megnövelte az etinilösztadiol koncentrációját. Fosztemszavir-kezelésben részesülő betegek esetében az ösztrogént tartalmazó kezelések során – beleértve a szájon át szedhető fogamzásgátlókat – alkalmazott napi etinil-ösztadiol dózis nem haladhatja meg a 30 µg-ot (lásd 4.5 pont). Fokozott óvatossággal kell eljárni különösen azon betegeknél, akiknél tromboembóliás események további kockázati tényezői állnak fenn.

A fosztemszavir tenofovir-alafenamiddal (TAF) történő egyidejű alkalmazása esetén a temszavir várhatóan megemeli a TAF koncentrációit a plazmában az OATP1B1/3 és/vagy BCRP gátlásával. A TAF javasolt adagja fosztemszavirral történő egyidejű alkalmazás esetén 10 mg (lásd 4.5 pont).

## **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

### Egyéb gyógyszerek hatása a temszavir farmakokinetikájára

A temszavir a P-glikoproteinek (P-gp) és az emlő-carcinoma rezisztencia fehérje (BCRP) szubsztrátja, de nem szubsztrátja az OATP1B1 vagy OATP1B3 szerves anion-transzportereknek. A temszavir biotranszformációját ismeretlen észterázok (36,1%) és a citokrom P<sub>450</sub> (CYP)3A4 enzim (21,2%) segítik elő, melynek során két keringő metabolit, BMS-646915 és BMS-930644 keletkezik.

A fosztemszavir és az erős CYP3A induktor rifampicin egyidejű alkalmazása során a temszavir plazmakoncentrációjának szignifikáns csökkenését figyelték meg. A temszavir plazmakoncentrációjának szignifikáns csökkenése egyéb erős CYP3A induktorokkal történő egyidejű alkalmazás esetén is felléphet, és ez a virológiai hatás elvesztéséhez vezethet (lásd 4.3 pont).

A fosztemsza vir alkalmazható egyidejűleg erős CYP3A4, BCRP és/vagy P-gp inhibitorokkal dózismódosítás nélkül (mint pl. klaritromicin, itrakonazol, pozakonazol és vorikonazol), a kobicisztáttal és ritonavirral folytatott gyógyszerkölsönhatási klinikai vizsgálatok eredményei alapján.

### A temszavir hatása más gyógyszerek farmakokinetikájára

*In vitro* vizsgálatok azt mutatják, hogy a temszavir gátolja az OATP1B1 ( $IC_{50} = 32 \mu M$ ) és az OATP1B3 ( $IC_{50} = 16 \mu M$ ) fehérjéket. Ezenfelül, a temszavir és két metabolitja (BMS-646915 és BMS-930644) gátolja a BCRP-t is ( $IC_{50} = 12, 35$ , illetve  $3,5-6,3 \mu M$ , a fenti sorrendben). Ezen adatok alapján a temszavir várhatóan hatással van az olyan gyógyszerek farmakokinetikájára, amelyek az OATP1B1/3 vagy a BCRP szubsztrátjai (pl. rozuvasztatin, atorvasztatin, szimvasztatin, pitavasztatin és fluvasztatin). Ezért bizonyos sztatínok esetében dózismódosítás és/vagy óvatos dózisztitrálás javasolt.

### Kölsönhatások táblázata

Néhány kiválasztott gyógyszerkölsönhatás az 1. táblázatban kerül ismertetésre. A javaslatok vagy gyógyszerkölsönhatási vizsgálatok eredményein, vagy valószínűsíthető kölsönhatásokon alapulnak, amelyeknél figyelembe veszik a kölsönhatás várható nagyságát, valamint a súlyos mellékhatások, illetve a hatásvesztés kockázatát. (Rövidítések:  $\uparrow$  = emelkedik;  $\downarrow$  = csökken;  $\leftrightarrow$  = nincs szignifikáns változás; AUC = a koncentráció idő függvényében ábrázolt görbéje alatti terület (area under the concentration versus time curve);  $C_{max}$  = a megfigyelt legmagasabb koncentráció;  $C_{\tau}$  = koncentráció az adagolási időszak végén; \*= különböző vizsgálatok összehasonlítása korábbi farmakokinetikai adatokkal).

#### **1. táblázat: Kölsönhatások**

<b>Egyidejűleg alkalmazott készítmények kezelési területenként csoportosítva</b>	<b>A temszavir vagy az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer koncentrációjára kifejtett hatás</b>	<b>Az egyidejű alkalmazásra vonatkozó ajánlások</b>
<b>HIV-1 antivirális szerek</b>		
<i>Nem nukleozid reverztranszkriptáz-gátlók</i>		
efavirenz (EFV)	temszavir $\downarrow$ (CYP3A enzimek indukciója) <sup>1</sup>	Gyógyszerkölsönhatási vizsgálatokat ezzel kapcsolatban nem végeztek. Az efavirenz várhatóan csökkenti a temszavir plazmakoncentrációját. Nem szükséges dózismódosítás.
etravirin (ETR) hatásfokozóval kiegészített proteáz inhibitorok nélkül	temszavir $\downarrow$ AUC $\downarrow$ 50% $C_{max}$ $\downarrow$ 48% $C_{\tau}$ $\downarrow$ 52% (CYP3A enzimek indukciója) <sup>1</sup>  ETR $\leftrightarrow$	Az etravirin csökkentette a temszavir plazmakoncentrációját. Nem szükséges dózismódosítás egyik gyógyszer esetében sem.
nevirapin (NVP)	temszavir $\downarrow$ (CYP3A enzimek indukciója) <sup>1</sup>	Gyógyszerkölsönhatási vizsgálatokat ezzel kapcsolatban nem végeztek. A nevirapin várhatóan csökkenti a temszavir plazmakoncentrációját. Nem szükséges dózismódosítás.

<i>Nukleozid reverztranszkriptáz-gátlók</i>		
tenofovir-dizoproxil (TDF)	temszavir ↔ AUC ↔ C <sub>max</sub> ↓ 1% C <sub>τ</sub> ↑ 13%  tenofovir ↑ AUC ↑ 19% C <sub>max</sub> ↑ 18% C <sub>τ</sub> ↑ 28%	Nem szükséges dózismódosítás egyik gyógyszer esetében sem.
tenofovir-alafenamid (TAF)	TAF ↑ (OATP1B1/3 és/vagy BCRP gátlása)	Gyógyszerkölsönhatási vizsgálatokat ezzel kapcsolatban nem végeztek. A temszavir várhatóan megemeli a tenofovir-alafenamid plazmakoncentrációját. Fosztemszavirral történő egyidejű alkalmazás esetén a TAF javasolt dózisa 10 mg.
<i>Proteáz-gátlók</i>		
atazanavir (ATV) / ritonavir (RTV)	temszavir ↑ AUC ↑ 54% C <sub>max</sub> ↑ 68% C <sub>τ</sub> ↑ 57% (CYP3A enzimek és P-gp gátlása) <sup>1</sup>  ATV ↔ RTV ↔	Az atazanavir/ritonavir növelte a temszavir plazmakoncentrációját. Nem szükséges dózismódosítás egyik gyógyszer esetében sem.
darunavir (DRV) / kobicisztát	temszavir ↑ AUC ↑ 97% C <sub>max</sub> ↑ 79% C <sub>τ</sub> ↑ 124% (CYP3A enzimek, P-gp és/vagy BCRP gátlása) <sup>1</sup>	A darunavir/kobicisztát növelte a temszavir plazmakoncentrációját. Nem szükséges dózismódosítás.
darunavir (DRV) / ritonavir	temszavir ↑ AUC ↑ 63% C <sub>max</sub> ↑ 52% C <sub>τ</sub> ↑ 88% (CYP3A enzimek és P-gp gátlása) <sup>1</sup>  DRV ↔ AUC ↓ 6% C <sub>max</sub> ↓ 2% C <sub>τ</sub> ↓ 5%  RTV ↔ AUC ↑ 15% C <sub>max</sub> ↔ C <sub>τ</sub> ↑ 19%	A darunavir/ritonavir növelte a temszavir plazmakoncentrációját. Nem szükséges dózismódosítás egyik gyógyszer esetében sem egyidejű alkalmazás esetén.

darunavir (DRV) / ritonavir + etravirin	<p>temszavir ↑ AUC ↑ 34% C<sub>max</sub> ↑ 53% C<sub>τ</sub> ↑ 33%</p> <p>darunavir ↓ AUC ↓ 6% C<sub>max</sub> ↓ 5% C<sub>τ</sub> ↓ 12%</p> <p>ritonavir ↑ AUC ↑ 9% C<sub>max</sub> ↑ 14% C<sub>τ</sub> ↑ 7%</p> <p>etravirin ↔ AUC ↑ 28% C<sub>max</sub> ↑ 18% C<sub>τ</sub> ↑ 28%</p>	A darunavir/ritonavir etravirinnel történő egyidejű alkalmazása növelte a temszavir plazmakoncentrációját. Nem szükséges dózismódosítás egyik gyógyszer esetében sem egyidejű alkalmazás esetén.
<i>Farmakokinetikai hatásnövelők</i>		
kobicisztát (COBI)	<p>temszavir ↑ AUC ↑ 93% C<sub>max</sub> ↑ 71% C<sub>τ</sub> ↑ 136%</p> <p>(CYP3A enzimek, P-gp és/vagy BCRP gátlása)<sup>1</sup></p>	A kobicisztát növelte a temszavir plazmakoncentrációját. Nem szükséges dózismódosítás.
ritonavir	<p>temszavir ↑ AUC ↑ 45% C<sub>max</sub> ↑ 53% C<sub>τ</sub> ↑ 44%</p> <p>(CYP3A enzimek és P-gp gátlása)<sup>1</sup></p> <p>RTV ↔</p>	A ritonavir növelte a temszavir plazmakoncentrációját. Nem szükséges dózismódosítás egyik gyógyszer esetében sem.
<i>Egyéb</i>		
maravirok (MVC)	<p>temszavir ↔ C<sub>max</sub> ↑ 13% AUC ↑ 10% C<sub>τ</sub> ↓ 10%</p> <p>MVC ↔ AUC ↑ 25% C<sub>max</sub> ↑ 1% C<sub>τ</sub> ↑ 37%</p>	Nem szükséges dózismódosítás egyik gyógyszer esetében sem.
raltegravir (RAL)	<p>temszavir ↔*</p> <p>RAL ↔*</p>	Nem szükséges dózismódosítás egyik gyógyszer esetében sem.

<b>Egyéb gyógyszerek</b>		
buprenorfin/naloxon	buprenorfin ↔ AUC ↑ 30% C <sub>max</sub> ↑ 24%  norbuprenorfin ↔ AUC ↑ 39% C <sub>max</sub> ↑ 24%	Nem szükséges dózismódosítás.
metadon	metadon ↔  R-metadon AUC ↑ 13% C <sub>max</sub> ↑ 15%  S-metadon AUC ↑ 15% C <sub>max</sub> ↑ 15%	Nem szükséges dózismódosítás.
H <sub>2</sub> -receptor antagonisták: famotidin	temszavir ↔ AUC ↑ 4% C <sub>max</sub> ↑ 1% C <sub>τ</sub> ↓ 10%	Nem szükséges dózismódosítás, ha olyan készítményekkel alkalmazzák kombinációban, amelyek emelik a gyomor pH-t.
Szájon át szedhető fogamzásgátlók: etinilösztradiol (EE)	EE ↑ AUC ↑ 39% C <sub>max</sub> ↑ 40% (CYP enzimek és/vagy BCRP gátlása) <sup>1</sup>	Az EE dózisa nem haladhatja meg a napi 30 µg-ot. Fokozott óvatossággal kell eljárni, különösen azon betegeknél, akiknél tromboembóliás események további kockázati tényezői állnak fenn (lásd 4.4 pont).
noretindron-acetát (NE)	NE ↔ AUC ↑ 8% C <sub>max</sub> ↑ 8%	Nem szükséges dózismódosítás.
rifabutin	temszavir ↓ AUC ↓ 30% C <sub>max</sub> ↓ 27% C <sub>τ</sub> ↓ 41% (CYP3A enzimek indukciója) <sup>1</sup>	A rifabutin csökkentette a temszavir plazmakoncentrációját. Nem szükséges dózismódosítás.
rifabutin + ritonavir	temszavir ↑ AUC ↑ 66% C <sub>max</sub> ↑ 50% C <sub>τ</sub> ↑ 158%	A rifabutin ritonavirral történő egyidejű alkalmazása növelte a temszavir plazmakoncentrációját. Nem szükséges dózismódosítás.



rifampicin	temszavir ↓ AUC ↓ 82% C <sub>max</sub> ↓ 76% (CYP3A enzim indukciója)	<p>Rifampicinnel történő egyidejű alkalmazás során a fosztemszavirra adott virológiai válasz elveszhet, mert a CYP3A4 enzim erős indukálása miatt a temszavir plazmakoncentrációja szignifikánsan csökken. Ezért a fosztemszavir és rifampicin egyidejű alkalmazása ellenjavallt.</p> <p>Habár ilyen irányú vizsgálatokat nem végeztek, a fosztemszavir és más erős CYP3A4 induktorok együttes alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).</p>
HMG-CoA-reduktáz gátlók: rozuvasztatin atorvasztatin pitavasztatin fluvasztatin szimvasztatin	rozuvasztatin ↑ AUC ↑ 69% C <sub>max</sub> ↑ 78% (OATP1B1/3 és/vagy BCRP gátlása)	<p>A fosztemszavirral történő egyidejű alkalmazás során a rozuvasztatin plazmakoncentrációját megnöveli a temszavir OATP1B1/3-re és/vagy BCRP-re gyakorolt gátló hatása. Ezért a rozuvasztatin lehető legkisebb kezdődózisának alkalmazása javasolt, szoros ellenőrzés mellett.</p> <p>Habár ilyen irányú vizsgálatokat nem végeztek, olyan sztatinok esetében, amelyek az OATP1B1/3 és/vagy BCRP szubsztrátjai, a lehető legkisebb kezdő dózis alkalmazása javasolt, a HMG-CoA reduktáz gátlókkal kapcsolatba hozott mellékhatásokra irányuló gondos megfigyelés mellett.</p>
pravasztatin	pravasztatin ↑	<p>Habár ilyen irányú vizsgálatokat nem végeztek, a pravasztatin plazmakoncentrációjának klinikailag jelentős emelkedése nem várható, mivel a pravasztatin nem szubsztrátja a BCRP fehérjének. Várhatóan nem szükséges dózismódosítás.</p>

<p>Hepatitis C vírusra közvetlenül ható antivirális szerek (<i>Hepatitis C virus Direct-Acting Antivirals</i>, HCV DAA-k): elbasvir/grazoprevir</p> <p>szofoszbuvir ledipasvir velpatasvir voxilaprevir ombitasvir paritaprevir daszabuvir glekaprevir pibrentasvir daklatasvir</p>	<p>grazoprevir ↑ (OATP1B1/3 gátlása)</p> <p>HCV-DAA ↑</p>	<p>Gyógyszerkölsönhatási vizsgálatokat ezzel kapcsolatban nem végeztek. Az OATP1B1/3 fehérjékre kifejtett gátló hatása révén a temszavir klinikailag jelentős mértékben növelheti a grazoprevir plazmakoncentrációját. Az elbasvir/grazoprevir egyidejű alkalmazása fosztemszavirral nem javasolt, mivel a megemelkedett grazoprevir koncentráció növelheti a GPT (ALAT) emelkedésének kockázatát.</p> <p>Habár ilyen irányú vizsgálatokat nem végeztek, a temszavir növelheti más HCV DAA-k plazmakoncentrációját. Nem szükséges dózismódosítás.</p>
---	---	---

<sup>1</sup>A gyógyszerkölsönhatások lehetséges mechanizmusa.

#### QT megnyúlást okozó gyógyszerek

Nem áll rendelkezésre információ a fosztemszavir és az EKG QTc intervallumát megnyújtó gyógyszerek közötti lehetséges farmakodinámiás kölsönhatásokról. Azonban egy egészséges vizsgálati alanyokkal végzett vizsgálat alapján, amelyben a fosztemszavir szupraterápiás dózisa a QTc intervallum megnyúlását eredményezte, arra a következtetésre jutottak, hogy a fosztemszavir körültekintő alkalmazása szükséges, ha olyan készítményekkel alkalmazzák egyidejűleg, amelyek ismertén torsade de pointes ritmuszavart okozhatnak (lásd 4.4 pont).

#### **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

##### Terhesség

A fosztemszavir terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre, vagy csak korlátozott mennyiségben áll rendelkezésre információ (kevesebb mint 300 terhességi kimenetel).

Állatkísérletekben nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat reprodukív toxicitás tekintetében a temszavir olyan expozíciós szintjei mellett, amelyek a javasolt humán dózis tartományába estek (lásd 5.3 pont). Vemhes patkányokban a fosztemszavir és/vagy metabolitjai átjutnak a placentán és eljutnak minden magzati szövetbe.

A Rukobia alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő a terhesség alatt.

##### Szoptatás

A HIV-fertőzés átvitelének elkerülése érdekében ajánlott, hogy a HIV-fertőzött nők ne szoptassák csecsemőjüket.

Nem ismert, hogy a fosztemszavir/temszavir kiválasztódik-e az anyatejbe. A rendelkezésre álló, szoptató patkányokkal végzett állatkísérletek során nyert toxikokinetikai adatok igazolták a fosztemszavir/temszavir kiválasztódását a tejbe (lásd 5.3 pont).

## Termékenység

Nem állnak rendelkezésre adatok a fosztemszavir férfiak, illetve nők termékenységére gyakorolt hatásáról. Az állatkísérletek arra utalnak, hogy klinikailag releváns dózisok mellett a fosztemszavirnak nincs hatása a hímek és a nőtények termékenységére (lásd 5.3 pont).

### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A fosztemszavir kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy fosztemszavirral történő kezelés során jelentettek fejfájást, szédülést és aluszékonyságot (lásd 4.8 pont). A gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességek mérlegelésekor szem előtt kell tartani a beteg klinikai állapotát és a fosztemszavir mellékhatásprofilját.

### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

#### A biztonságossági profil összefoglalása

A legsúlyosabb mellékhatás az immunrekonstitúciós gyulladásoz szindróma volt (lásd 4.4 pont). A leggyakrabban tapasztalt, kezelés során fellépő mellékhatások a következők voltak: hasmenés (24%), fejfájás (17%), hányinger (15%), bőrkiütés (12%), hasi fájdalom (12%) és hányás (11%).

#### A mellékhatások táblázatos felsorolása

A klinikai vizsgálatokban azonosított mellékhatások listája a 2. táblázatban található, szervrendszerenként és gyakoriság szerint csoportosítva. Gyakorisági kategóriák: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ), nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ).

## 2. táblázat: A mellékhatások táblázatos felsorolása

Szervrendszer	Gyakoriság <sup>1</sup>	Mellékhatások
<b>Immunrendszeri betegségek és tünetek</b>	Gyakori	Immunrekonstitúciós gyulladásos szindróma <sup>2</sup> (lásd 4.4 pont).
<b>Pszichiátriai kórképek</b>	Gyakori	Álmatlanság
<b>Idegrendszeri betegségek és tünetek</b>	Nagyon gyakori	Fejfájás
	Gyakori	Szédülés, aluszékonyság, az ízézés zavara
<b>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</b>	Gyakori	QT megnyúlás az elektrokardiogramon (lásd 4.4 pont).
<b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>	Nagyon gyakori	Hasmenés, hányinger, hasi fájdalom <sup>3</sup> , hányás
	Gyakori	Emésztési zavar, flatulentia
<b>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</b>	Gyakori	Transzaminázok emelkedett szintje <sup>4</sup>
<b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b>	Nagyon gyakori	Kiütés <sup>5</sup>
	Gyakori	Viszketés <sup>6</sup>
<b>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</b>	Gyakori	Izomfájdalom
<b>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</b>	Gyakori	Fáradtság
<b>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</b>	Gyakori	Emelkedett kreatininszint a vérben, emelkedett kreatin-foszfokináz-szint a vérben

<sup>1</sup> 570 alany biztonságossági adatai alapján kiszámítva (n=370 III. fázisú [BRIGHTE] vizsgálatból a 144. héten, és n=200 IIb. fázisú vizsgálatból, melynek átlagos időtartama 174 hét volt).

<sup>2</sup> Beleértve a központi idegrendszeri immunrekonstitúciós gyulladásos reakciót és az immunrekonstitúciós gyulladásos szindrómát.

<sup>3</sup> Beleértve a hasi diszkomfortérzést, a hasi fájdalmat és a felhasi fájdalmat.

<sup>4</sup> Beleértve a GPT (ALAT), GOT (ASAT), májenzimek és transzaminázok emelkedését.

<sup>5</sup> Beleértve a kiütéseket, továbbá az erythematosus, generalizált, maculosus, maculo-papulosus, papulosus, viszkető és vesiculosus kiütéseket.

<sup>6</sup> Beleértve a viszketést és a generalizált viszketést.

### Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

#### *Változások a laboratóriumi biokémiai paraméterekben*

A fosztemsza-irral történő kezelést követően a kreatin-foszfokináz emelkedését figyelték meg, amely túlnyomórészt enyhe vagy közepes mértékű volt. Ezekhez az eltérésekhez ritkán társultak csont- és izomrendszeri panaszok, és nem tekinthetők klinikailag jelentősnek.

A szérum kreatininszint klinikailag jelentős emelkedése elsősorban olyan betegeknél volt megfigyelhető, akiknél azonosíthatóak voltak a vesekárosodás kialakulásának kockázati tényezői, beleértve az anamnézisben szereplő vesebetegséget és/vagy olyan készítmények egyidejű alkalmazását, amelyek ismertem emelik a

kreatininszintet. A fosztemszaivir alkalmazása és a szérum kreatininszint emelkedése közötti ok-okozati összefüggést nem igazolták.

A kreatinin, a kreatin-foszfokináz és a májenzimek tünetmentes emelkedése nagyrészt 1. és 2. fokozatú volt, és nem tette szükségessé a kezelés felfüggesztését.

A fosztemszaivirral történő kezelést követően a direkt (konjugált) bilirubin szintjének emelkedése volt megfigyelhető. A klinikailag szignifikáns esetek előfordulása nem volt gyakori, és ezen esetekben is fennálltak olyan súlyos társbetegségek, melyek nem köthetők a vizsgálati készítmények alkalmazásához (pl. szepszis, cholangiocarcinoma vagy az egyidejűleg fennálló hepatitis vírusfertőzés egyéb szövődményei). A fennmaradó jelentett esetekben, a direkt bilirubin emelkedése (icterus klinikai kórképe nélkül) jellemzően átmeneti volt, a máj transzaminázok emelkedése nélkül jelentkezett, és a fosztemszaivir-kezelés folytatása mellett megszűnt.

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

### **4.9 Túladagolás**

A fosztemszaivir túladagolása esetén nem áll rendelkezésre specifikus terápia. Túladagolás esetén az esetleges mellékhatások észlelése céljából javasolt a betegek megfigyelése és megfelelő tüneti terápia alkalmazása. Amennyiben szükséges, a szokásos tüneti kezelést kell alkalmazni, beleértve az alapvető életjelek monitorozását és a beteg klinikai állapotának szoros megfigyelését. Mivel a temszavir a plazmafehérjékhez erősen kötődik, nem valószínű, hogy dialízissel jelentős mértékben eltávolítható.

A további ellátás a klinikai állapot függvényében kell történjen, vagy a nemzeti toxikológiai központ ajánlásai alapján, amennyiben ilyen rendelkezésre áll.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Szisztémás vírusellenes szerek, egyéb vírusellenes szerek. ATC kód: J05AX29

#### Hatásmechanizmus

A fosztemszaivir egy olyan előgyógyszer (prodrug), amely nem rendelkezik szignifikáns antivirális hatással, de *in vivo* körülmények között egy foszfono-oxi-metil csoport lehasadásával temszavir aktív származékra hidrolizál (lásd 5.2 pont). A temszavir közvetlenül a HIV-1 vírus gp160 burok-glikoprotein-komplexén belüli gp120 alegységhez kötődik, és szelektíven gátolja a vírus és a sejt CD4 receptorának kölcsönhatását, ezáltal megakadályozza a vírus behatolását a gazdasejtbe, illetve annak megfertőződését.

#### Farmakodinámiás hatások

##### *Antivirális aktivitás sejt kultúrában*

A temszavir különböző HIV-1 altípusokkal szemben kifejtett hatása változó. A temszavir IC<sub>50</sub> értéke 0,01 és >2000 nM között változott az A, B, B', C, D, F, G és CRF01\_AE altípusok klinikai izolátumaival szemben a perifériás vér mononukleáris sejtjeiben (*Peripheral Blood Mononuclear Cells*, PBMC). A temszavir nem volt hatásos HIV-2-vel szemben. A temszavir nem hatásos az O csoportnál és az N csoportnál, a polimorfizmus magas előfordulási gyakorisága miatt az S375H (98%) és S375M/M426L/N434I (100%) esetében (lásd a 4.4 fejezetet).

A PhenoSense Entry assay-jel vizsgált 1337 klinikai izolátumból álló panel esetén az IC<sub>50</sub> érték átlaga 1,73 nM volt (0,018 és >5000 nM közötti tartományban). A vizsgált izolátumok között szerepelt a B (n=881), C (n=156), F1 (n=48), A (n=43), BF1 (n=29), BF (n=19), A1 (n=17) és CRF01\_AE (n=5) altípus. A CRF01\_AE altípushoz magasabb IC<sub>50</sub> értékek társultak (5-ből 5 izolátum esetében a temszavir IC<sub>50</sub> értéke >100 nM volt). A rendelkezésre álló adatok alapján a CRF01\_AE természetes rezisztenciát mutat a temszavir ellen, az S375H és M475I pozíciókban jelen lévő polimorfizmusok révén (lásd lentebb).

#### *Vírusellenes aktivitás más vírusellenes szerekkel kombinációban*

Temszavirral végzett *in vitro* vizsgálatok során nem tapasztaltak antagonizmust az alábbi gyógyszerek esetében: abacavir, didanozin, emtricitabin, lamivudin, sztavudin, tenofovir-dizoproxil, zidovudin, efavirenz, nevirapin, atazanavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, szakvinavir, enfuvirtid, maravirok, ibalizumab, delavirdin, rilpivirin, darunavir, dolutegravir és raltegravir. Ezenfelül az önmagukban HIV-ellenes hatással nem rendelkező antivirális készítmények (entekavir, ribavirin) a temszavir hatását nem befolyásolják látható módon.

#### *In vitro rezisztencia*

LAI, NL<sub>4.3</sub> vagy Bal laboratóriumi törzsek sorozatos passzázsát követően, a temszavir (TMR) növekvő koncentrációja mellett, 14–49 nap alatt a gp120 szubsztitúciója volt megfigyelhető az L116, A204, M426, M434 és M475 pozíciókban. Vizsgálták a rekombináns LAI vírusok TMR-szelektált szubsztitúciókat tartalmazó fenotípusait. Ezenfelül, vizsgálták az S375 pozícióban szubsztitúciókkal rendelkező vírusok fenotípusait, amelyeket a fosztemszavir klinikai vizsgálatában a kezelés előtti mintákban azonosítottak. A klinikailag relevánsnak ítélt fenotípusok táblázatos összefoglalása az alábbiakban található (3. táblázat).

### **3. táblázat: Klinikailag releváns gp120 szubsztitúciót tartalmazó rekombináns LAI vírusok fenotípusai**

<b>Szubsztitúciók</b>	<b>A változás mértéke a vad típus EC50 értékéhez képest</b>	<b>Gyakoriság a 2018 LANL adatbázisban %</b>
Vad típus	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
M475T	15	0,55
M475I	4,8	8,84
M475L	17	0,09
M475V	9,5	0,12

Megjegyzés: A L116 és A204 pozícióban történt szubsztitúcióhoz tartozó fenotípusokat kihagyták a táblázatból, mivel ezek nem tekinthetők klinikailag relevánsnak.

A temszavir hatásos maradt a laboratóriumból származó CD4-független vírusokkal szemben.

#### *Keresztrezisztencia*

Nem igazoltak keresztrezisztenciát egyéb antiretrovirális gyógyszerosztályba tartozó szerekkel szemben. A temszavir megőrizte vad típusú hatásosságát az INSTI raltegravir, az NNRTI rilpivirin és efavirenz, az NRTI abacavir, lamivudin, tenofovir, zidovudin, valamint a PI atazanavir és darunavir gyógyszerekkel szemben rezisztens vírusokkal szemben. Ezen felül, az abacavir, a tenofovir, az efavirenz, a rilpivirin, az atazanavir, a darunavir és a raltegravir megőrizte a hatásosságát olyan helyspecifikus mutáns vírusokkal szemben, amelyek temszavirral szembeni érzékenysége csökkent (S375M, M426L, vagy M426L és M475I).

Nem észleltek keresztrezisztenciát a temszavir és a maravirok vagy az enfuvirtid között. A temszavir hatásos volt az enfuvirtid-rezisztens vírusokkal szemben. Néhány CCR5-tropikus, maravirok-rezisztens vírus csökkent érzékenységet mutatott a temszavirral szemben, azonban a maravirok-rezisztencia és a temszavirral szembeni csökkent érzékenység között nem volt abszolút korreláció. A maravirok és az enfuvirtid megőrizte hatásosságát a IIa. fázisú vizsgálatból (206267) származó olyan klinikai vírusburkokkal szemben, amelyek csökkent érzékenységet mutattak temszavirral és S375H, M426L, vagy M426L és M475I szubsztitúciót tartalmaztak.

A temszavir hatásos volt több ibalizumab-rezisztens vírus ellen. Az ibalizumab megőrizte a hatásosságát olyan helyspecifikus mutáns vírusokkal szemben, amelyeknek csökkent volt a temszavirral szembeni érzékenysége (S375M, M426L, vagy M426L és M475I). A BRIGHTE vizsgálatban a HIV-1 gp120 E202-t azonosították olyan ritka, a kezelés alatt kialakuló szubsztitúcióként, amely csökkentheti a temszavirral szembeni érzékenységet, és a burokkal összefüggő szekvenciától függően ibalizumabbal szembeni csökkent érzékenységhoz is vezethet.

*Virologiai válasz genotípusonként és fenotípusonként a BRIGHTE vizsgálatban a 8. napon*

A gp120-rezisztenciával kapcsolatos polimorfizmusoknak (*resistance associated polymorphisms, RAP*) a fosztemszavir funkcionális monoterápiára adott válaszra kifejtett hatását a 8. napon a jelentős terápiás előzménnyel rendelkező felnőtt alanyok részvételével végzett, III. fázisú vizsgálatban (BRIGHTE [205888]) vizsgálták. A kulcsfontosságú S375, M426, M434 vagy M475 pozícióban jelenlévő gp120 RAP-ok meglétét összefüggésbe hozták a HIV-1 RNS összeségében alacsonyabb mértékű csökkenésével, és a  $>0,5 \log_{10}$  HIV-1 RNS csökkenést mutató betegek alacsonyabb számával, összehasonlítva az ezekben a pozíciókban ilyen változásokat nem mutató betegekkel (4. táblázat).

A temszavirral szembeni érzékenység változásának mértéke (fold change) a betegek szűrővizsgálataiból származó izolátumok esetében jelentős variabilitást mutatott, 0,06 és 6,651 közötti tartományban. A szűréskor megállapított fosztemszavir-fenotípusnak a  $>0,5 \log_{10}$  csökkenéssel kifejezett, 8. napon mért válaszra kifejtett hatását az ITT-E populációban vizsgálták (5. táblázat). Annak ellenére, hogy a magasabb TMR IC<sub>50</sub> értékeknél a klinikai válasz csökkenő tendenciát mutatott, ez a kiindulási változó nem jelzi előre megbízhatóan a hatásossági eredményeket a kezelni szándékozott populációban.

**4. táblázat: A 8. napon mért virológiai válasz kategória (randomizált kohorsz) a kiinduláskor meglévő gp120-rezisztenciával kapcsolatos polimorfizmusokkal összefüggésben – ITT-E (kezelni szándékozott és exponált) populáció**

	n	Randomizált kohorsz FTR Naponta kétszer 600 mg (N=203) n (%)			
		Válasz kategória <sup>a</sup>			Hiányzik <sup>b</sup>
		>1,0 log <sub>10</sub>	>0,5 – ≤1,0 log <sub>10</sub>	≤0,5 log <sub>10</sub>	
n	203	93	38	64	8
Szekvenált	194				
Nincs gp120 RAP (az előre meghatározott helyeken)	106	54 (51)	25 (24)	24 (23)	3 (3)
Előre meghatározott gp120 RAP-ok (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 RAP	80	31 (39)	12 (15)	34 (43)	3 (4)
2 gp120 RAP	8	5 (63)	0	3 (38)	0

a. Változás a HIV-1 RNS tekintetében (log<sub>10</sub> kópia/ml) az 1. naphoz képest a 8. napon, n (%)

b. Azon alanyok, akiknél a 8. napi virológiai válasz kategóriája nem értékelhető, mivel az 1. vagy 8. napi HIV-1 RNS érték hiányzik, n (%)

Megjegyzés: Bár az S375Y nem szerepelt a listán, amely azon szubsztitúciókat tartalmazta, melyek elemzését előre eltervezték a III. fázisú vizsgálatban, ezt a későbbiek folyamán új polimorfizmusként azonosították, és megfigyelték, hogy lényegesen csökkenti a TMR-rel szembeni érzékenységet egy LAI burokban *in vitro* körülmények között.

RAP-ok = rezisztenciával kapcsolatos polimorfizmusok (*resistance-associated polymorphisms*)

**5. táblázat: A 8. napon mért virológiai válasz kategória (randomizált kohorsz) a kiindulási fenotípussal összefüggésben – ITT-E (kezelni szándékozott és exponált) populáció**

A temszavir kiindulási IC <sub>50</sub> változási mértékének (FC, <i>fold change</i> ) kategóriája	A 8. napon mért virológiai válasz (a HIV-1 RNS >0.5 log <sub>10</sub> csökkenése az 1. naphoz képest a 8. napon) n=203
IC <sub>50</sub> FC értéket nem jelentettek	5/9 (56%)
0-3	96/138 (70%)
>3-10	11/13 (85%)
>10-200	12/23 (52%)
>200	7/20 (35%)

*Antivirális hatás az AE altípussal szemben*

A HIV-1 M csoporton belül a temszavir jelentősen alacsonyabb antivirális hatást mutatott az AE altípusú izolátumokkal szemben. A Rukobia nem javasolt a HIV-1 M csoportba tartozó CRF01\_AE altípusú törzsei által okozott fertőzések kezelésére. Az AE altípusú vírusok genotipizálása során polimorfizmusokat azonosítottak a gp120 S375H és M475I aminosav-pozícióiban, amelyeket a fosztemszavirral szembeni



csökkent érzékenységgel hoztak kapcsolatba. Az AE altípus uralkodó altípus Délkelet-Ázsiában, de máshol nem gyakori az előfordulása.

A randomizált kohorszban két alanynál mutattak ki AE altípusú vírust a szűrés során. Az egyik alany (az EC<sub>50</sub> változásának mértéke >4747-szeres és gp120 szubsztitúciók az S375H és M475I pozíciókban kiinduláskor) nem reagált a fosztemszavirra a 8. napon. A másik alany (az EC<sub>50</sub> változásának mértéke 298-szoros és gp120 szubsztitúciók az S375N pozíciókban kiinduláskor) placebót kapott a funkcionális monoterápia során. Mindkét alany HIV RNS-kópiaszáma <40 kópia/ml volt a 96. héten, fosztemszavir plusz dolutegravirt tartalmazó OBT (optimalizált háttérkezelés, *optimal background therapy*) mellett.

#### *In vivo rezisztencia megjelenése*

Azon alanyok százalékos aránya a randomizált kohorszban, akiknél virológiai hatástalanság volt tapasztalható a 96. heti elemzés során, 25% (69/272) volt (6. táblázat). Összességében, a randomizált kohorszban a virológiai elégtelenséggel rendelkező, értékelhető betegek vírusainak 50%-ánál (26/52) volt kimutatható kezelés közben megjelenő gp120 genotípusos szubsztitúció 4 kulcsfontosságú pozícióban (S375, M426, M434 és M475).

A temszavir EC<sub>50</sub> változás mértékének mediánja hatástalanság során 1755-szörös volt az értékelhető betegek azon randomizált izolátumainak esetében, melyeknél 375, 426, 434 vagy 475 pozíciójú gp120 szubsztitúció jelent meg (n=26), míg azon izolátumok esetén, ahol ezekben a pozíciókban nem jött létre gp120 szubsztitúció, a változás mértéke háromszoros volt (n=26).

A randomizált kohorszban a virológiai hatástalanságot mutató, és időközben megjelent S375N, M426L és (ritkábban) S375H/M, M434I illetve M475I szubsztitúcióval rendelkező, 25 értékelhető beteg 88%-ánál (22/25) volt a temszavir IC<sub>50</sub> FC aránya >3-szoros (az FC arány a temszavir IC<sub>50</sub> FC változás mértéke a kezelés közben, a kiindulási értékhez viszonyítva). A temszavir IC<sub>50</sub> értékének több mint 3-szoros változása túlmutat a szokásos fenotípusos vizsgálat során megfigyelt inter-assay variabilitásnak, de ennek klinikai relevanciája nem ismert, és a temszavir érzékenység fenotípusos küszöbértékét nem határozták meg.

Összességében, a randomizált kohorszban virológiai hatástalanságot mutató betegek 69 vírusizolátuma közül 21-nél (30%) állt fenn genotípusos vagy fenotípusos rezisztencia az OBT legalább egy gyógyszerével szemben a szűrés időpontjában, és a virológiai hatástalanságot mutató, kiindulási időpont utáni adatokkal rendelkező betegek izolátumainak 48%-ánál (31/64) jelent meg rezisztencia az OBT legalább egy gyógyszerével szemben.

A nem randomizált kohorszban virológiai hatástalanságot az esetek 51%-ában (50/99) figyeltek meg a 96. héten (6. táblázat). Míg a szűréskor rezisztenciával kapcsolatos gp120 szubsztitúcióval rendelkező vírusok aránya hasonló volt a randomizált és a nem randomizált kohorsz betegeinél, addig az időközben megjelent, rezisztenciával kapcsolatos gp120 szubsztitúciót mutató vírusizolátumok aránya a virológiai kudarc idején magasabb volt a nem randomizált kohorsz betegeinél (75% versus 50%). A temszavir EC<sub>50</sub> változás mértékének mediánja a hatástalanság idején az értékelhető nem randomizált alanyok azon izolátumai esetén, melyek a 375, 426, 434 vagy 475 pozícióban szubsztitúciót tartalmaztak (n=33), 4216-szoros volt, míg azon izolátumok esetén, ahol ezekben a pozíciókban nem jött létre szubsztitúció, ez az érték 402-szeres volt (n=11).

A nem randomizált kohorszban a virológiai hatástalanságot mutató, és időközben megjelent S375N, M426L és (ritkábban) S375H/M, M434I illetve M475I szubsztitúcióval rendelkező, 32 értékelhető beteg 91%-ánál (29/32) volt a temszavir IC<sub>50</sub> FC aránya >3-szoros.

Összességében, a nem randomizált kohorszban virológiai hatástalanságot mutató 50 beteg közül 45 vírusainál (90%) állt fenn genotípusos vagy fenotípusos rezisztencia az OBT legalább egy gyógyszerével szemben a szűrés időpontjában, és a virológiai hatástalanságot mutató, kiindulási időpont utáni adatokkal rendelkező betegek izolátumainak 55%-ánál (27/49) jelent meg rezisztencia az OBT legalább egy gyógyszerével szemben.

## 6. táblázat: Virologiai kudarcok a BRIGHTE vizsgálatban

	Teljes randomizált kohorsz	Teljes nem randomizált kohorsz
A virológiai kudarcok száma	69/272 (25%)	50/99 (51%)
Virologiai kudarcok, rendelkezésre álló kiindulási gp120 adatokkal	68/272 (25%)	48/99 (48%)
Kiinduláskor meglévő EN RAP-ok	42/68 (62%)	26/48 (54%)
Virologiai kudarcok, rendelkezésre álló kiindulási időpont utáni gp120 adatokkal	52	44
Bármilyen megjelent EN RAS <sup>a</sup>	26/52 (50%)	33/44 (75%)
Megjelent EN RAS <sup>b</sup>	25/52 (48%)	32/45 (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)
Jelen van EN RAS, és a temszavir IC <sub>50</sub> változás mértékének (FC) aránya >3-szoros <sup>c</sup>	22/52 (42%)	29/45 (64%)
Nincs jelen EN RAS, és a temszavir IC <sub>50</sub> változás mértékének (FC) aránya >3-szoros <sup>c</sup>	3/52 (6%)	2/44 (5%)

EN RAP = rezisztenciával kapcsolatos burok polimorfizmusok, EN RAS: rezisztenciával kapcsolatos burok szubsztitúciók.

- Szubsztitúciók a következő pozícióban: S375, M426, M434, M475.
- Szubsztitúciók: S375H, S375M, S375N, M426L, M434I, M475I.
- A temszavir IC<sub>50</sub> értékének több mint 3-szoros változása túlmutat a PhenoSense Entry teszt esetében megfigyelt szokásos variabilitásnak.

### Az elektrokardiogramra kifejtett hatások

Egy randomizált, placebokontrollos és aktív kontrollos, kettős vak, a QT részletes elemzését szolgáló keresztezett vizsgálatban, 60 egészséges alany részesült placebo, fosztemszavir naponta egyszer 1200 mg, fosztemszavir naponta kétszer 2400 mg, valamint moxifloxacin 400 mg (aktív kontroll) terápiában véletlenszerű sorrendben. A naponta egyszer 1200 mg-os dózisban adott fosztemszavir-terápia nem befolyásolta a QTc intervallumot klinikailag jelentős mértékben, mivel az idő-megfeleltetett (kétoldalas, 90%-os felső konfidenciahatár), placebóval korrigált, kiinduláshoz képesti QTc változás átlagának maximuma a Fridericia módszer alkalmazásával korrigálva (QTcF) 4,3 (6,3) milliszekundum volt (ami a klinikai szempontból jelentős 10 milliszekundumos küszöb alatt van). Azonban a naponta kétszer 2400 mg-os dózisban 7 napig adott fosztemszavir-terápiához a QTc intervallum klinikailag jelentős megnyúlása társult, mivel az idő-megfeleltetett (kétoldalas, 90%-os felső konfidenciahatár), placebóval korrigált, kiinduláshoz képesti QTcF intervallum változás átlagának maximuma 11,2 (13,3) milliszekundum volt. A fosztemszavir naponta kétszer 600 mg-os dózisban történő egyensúlyi állapotú adagolása olyan temszavir C<sub>max</sub> átlagértékhez vezetett, amely megközelítőleg 4,2-szer kisebb, mint az a temszavir koncentráció, amely várhatóan megnöveli a QTcF intervallumot 10 milliszekundummal (lásd 4.4 pont).

### Klinikai hatásosság

Olyan HIV-fertőzött felnőtt alanyoknál, akik jelentős terápiás előzménnyel rendelkeznek, a fosztemszavir hatásossága a BRIGHTE (205888) III. fázisú, részben randomizált, nemzetközi, kettős vak, placebokontrollos vizsgálat eredményein alapul, amelyet 371, jelentős terápiás előzménnyel rendelkező HIV-1-fertőzött alannal végeztek, akiknél több gyógyszerceport elleni rezisztencia állt fenn. Minden alany esetében feltétel volt a legalább 400 kópia/ml vírusterhelés a kiinduláskor, valamint az, hogy – rezisztencia, intolerancia, ellenjavallat vagy egyéb biztonságossági aggály miatt – számukra kezelési lehetőségként legfeljebb 2 antiretrovirális gyógyszerosztály maradt.

A szűréskor a randomizált kohorsz alanyainak egy, de kettőnél nem több hatásos és elérhető antiretrovirális gyógyszer (ARV) állt a rendelkezésére, amelyeket kombinálni lehetett egy hatásos háttérkezelés részeként. 272 alany részesült vakosított módon vagy naponta kétszer 600 mg fosztemszavir- (n=203), vagy placebo- (n=69) kezelésben, az akkori, sikertelen kezelése mellett, funkcionális monoterápiaként 8 napig. A 8. nap után a randomizált alanyok nyílt elrendezésben részesültek fosztemszavir-kezelésben, naponta kétszer 600 mg dózist kaptak, és emellett zajlott az optimalizált háttérkezelésük (optimised background therapy, OBT). A randomizált kohorsz szolgáltatja a fosztemszavir hatásosságának elsődleges bizonyítékait.

A nem randomizált kohorszban, 99 alany esetében nem volt a szűréskor elérhető hatásos, engedélyezett ARV, így ezen alanyok nyílt elrendezésű fosztemszavir-kezelésére került sor, naponta kétszer 600 mg dózisban, az OBT mellett az 1. naptól kezdve. Megengedett volt egy (vagy több) vizsgálati gyógyszer alkalmazása az OBT részeként.

**7. táblázat: A demográfiai és a kiindulási jellemzők összefoglalása a BRIGHTE vizsgálat ITT-E populációjában**

	Randomizált kohorsz			Nem randomizált kohorsz FTR naponta kétszer 600 mg (N=99)	ÖSSZESEN (N=371)
	Placebo <sup>a</sup> (N=69)	FTR Naponta kétszer 600 mg (N=203)	Összesen (N=272)		
<b>Nem, n (%)</b>					
Férfi	57 (83)	143 (70)	200 (74)	89 (90)	289 (78)
<b>Életkor (év<sup>b</sup>)</b>					
Medián	45,0	48,0	48,0	50,0	49,0
≥ 65, n (%)	1 (1)	9 (4)	10 (4)	2 (2)	12 (3)
<b>Rassz, n (%)</b>					
Fehér	48 (70)	137 (67)	185 (68)	74 (75)	259 (70)
<b>Kiindulási HIV-1 RNS (log<sub>10</sub> c/ml)</b>					
Medián	4,6	4,7	4,7	4,3	4,6
<b>Kiindulási CD4+ (sejt/mm<sup>3</sup>)</b>					
Medián	100,0	99,0	99,5	41,0	80,0
<b>Kiindulási CD4+ (sejt/mm<sup>3</sup>), n (%)</b>					
<20	17 (25)	55 (27)	72 (26)	40 (40)	112 (30)
<200	49 (71)	150 (73)	199 (72)	79 (79)	278 (75)
<b>AIDS a kórtörténetben, n (%)<sup>c</sup></b>					
Igen	61 (88)	170 (84)	231 (85)	89 (90)	320 (86)
<b>HIV-fertőzés kezelésének hossza években, n (%)</b>					
>15	40 (58)	142 (69)	182 (67)	80 (81)	262 (70)
<b>Korábbi ART kezelési rezsimek száma (beleértve a jelenlegi sikertelen kezelést) n (%)</b>					
5 vagy több	57 (83)	169 (83)	226 (83)	90 (91)	316 (85)
<b>A hatásos gyógyszerek száma az eredeti OBT-ben n (%)</b>					
0	1 (1)	15 (7)	16 (6)	80 (81)	96 (26)
1	34 (49)	108 (53)	142 (52)	19 (19) <sup>d</sup>	161 (43)
2	34 (49)	80 (39)	114 (42)	0	114 (31)
<b>A kórelőzményben hepatitis B és/vagy C fertőzéssel is rendelkező alanyok száma</b>					
n (%)	6 (9)	15 (7)	21 (8)	8 (9)	29 (8)

- A placebo csoportba randomizált alanyok naponta kétszer 600 mg fosztemszavirt kaptak a nyílt elrendezésű fázis során.
- Amennyiben a teljes születési dátum nem állt rendelkezésre, az alany életkora kerül be az adatok közé.
- AIDS a kórtörténetben = Igen, ha az alany Nadir CD4+ száma <200 sejt/mm<sup>3</sup>, vagy ha a kórelőzményre vonatkozó úrlapon „Igen” a válasz arra a kérdésre, hogy „Van-e az alanyknak AIDS betegsége?”.
- N=15 (15 %) alany ibalizumab-kezelésben részesült, amely a BRIGHTE kezdetekor vizsgálati készítmény volt.

Az elsődleges végpont elemzése, amely a randomizált kohorszban megfigyelt HIV-1 RNS korrigált átlagszökkenésén alapul (az 1. naphoz képest a 8. napig), bebizonyította a fosztemszavir kedvezőbb hatásosságát a placeboval szemben (0,79 vs. 0,17 log<sub>10</sub> csökkenés; p<0,0001, kezelni szándékozott és exponált [ITT-E] populáció) (8. táblázat).

**8. táblázat: Plazma HIV-1 RNS Log<sub>10</sub> (kópia/ml) változás az 1. naphoz képest a 8. napon (randomizált kohorsz) a BRIGHTE vizsgálat ITT-E populációjában**

Randomizált kezelés	n	Korrigált átlag <sup>a</sup> (95%-os CI)	Különbség <sup>b</sup> (95%-os CI)	p-érték <sup>c</sup>
Placebo	69	-0,166 (-0,326; -0,007)	-	-
Fosztemszavir 600 mg naponta kétszer	201 <sup>d</sup>	-0,791 (-0,885; -0,698)	-0,625 (-0,810; -0,441)	<0,0001

1. napi log<sub>10</sub> HIV-1 RNS értékkel korrigált átlag.
- Különbség: Fosztemszavir – Placebo.

- c. A vírusterhelés változásának átlagértéke a kiinduláshoz képest (Fosztemszavir = Placebo).  
Megjegyzés: a p-érték 0,2082 a szórás-homogenitás vizsgálatára alkalmazott Levene-próba során.
- d. Két alanyt (mindketten a fosztemszavir-karban), akik esetében az 1. napi HIV-1 RNS érték hiányzott, nem vettek be az elemzésbe.

A 8. napon a fosztemszavir csoportban az alanyok 65%-a (131/203) esetében csökkent a vírusterhelés a kiindulási értékhez képest  $> 0,5 \log_{10}$  c/ml értékkel és 46%-a (93/203) esetében  $> 1 \log_{10}$  c/ml értékkel, ezzel szemben a placebocsoportban az alanyok 19%-a (13/69), illetve 10%-a (7/69) esetében volt ez megfigyelhető.

Az alcsoport-elemzések azt találták, hogy a fosztemszavirral kezelt randomizált betegek esetén, akiknél a kezdeti HIV-1 RNS  $> 1000$  c/ml volt, a vírusterhelés csökkenésének mediánja  $1,02 \log_{10}$  c/ml volt a 8. napon, szemben a vakosított módon placebót kapó alanyokkal, akiknél a csökkenés  $0,00 \log_{10}$  c/ml volt.

A HIV-1 RNS  $\log_{10}$ kópia/ml változásának mediánja az FTR funkcionális monoterápia 1. napjához képest a 8. napon hasonló volt a B altípusú és nem B altípusú (F1, BF1 és C) vírusokkal fertőzött alanyok esetén. Az A1 (n=2) és AE (n=1) altípusokban a 8. napon csökkent medián válasz volt megfigyelhető, de a minta mérete korlátozott volt (9. táblázat).

**9. táblázat: HIV-1 RNS ( $\log_{10}$  kópia/ml) változása az 1. naphoz képest a 8. napon, kiinduláskori HIV-altípusonként csoportosítva**

Randomizált kohorsz FTR 600 mg naponta kétszer (N=203)								
Plazma HIV-1 RNS ( $\log_{10}$ kópia/ml) változása az 1. naphoz képest a 8. napon								
HIV-altípus kiinduláskor	n	Átlag	SD	Medián	Q1	Q3	Min.	Max.
n	199 <sup>a</sup>	-0,815	0,7164	-0,877	-1,324	-0,317	-2,70	1,25
B	159 <sup>a</sup>	-0,836	0,7173	-0,923	-1,360	-0,321	-2,70	1,25
F1	14	-0,770	0,6478	-0,760	-1,287	-0,417	-1,61	0,28
BF1	10	-0,780	0,5515	-0,873	-1,074	-0,284	-1,75	-0,01
C	6	-0,888	0,6861	-0,823	-1,155	-0,558	-2,02	0,05
A1	2	-0,095	0,3155	-0,095	-0,318	0,128	-0,32	0,13
AE	1	0,473		0,473	0,473	0,473	0,47	0,47
Egyéb <sup>b</sup>	7	-0,787	1,0674	-1,082	-1,529	-0,034	-2,11	1,16

Megjegyzés: Az FTR monoterápia a funkcionális monoterápiára utal, amely során FTR-t kap az alany a sikertelen ARV kezelés mellett.

- a. Azon alanyok száma, akiknél az 1. és a 8. napi adatok is elérhetőek
- b. Egyéb (n): Nem elemezhető/nem jelentett (1), G (2); Rekombináns vírus/keverékek (4).

Az ITT-E populáción, a 24., 48. és 96. héten elvégzett pillanatnyi elemzések virológiai eredményeit a 10. és 11. táblázat foglalja össze, a randomizált és a nem randomizált kohorsz esetén.

**10. táblázat: Virologiai eredmények (HIV-1 RNS <40 kópia/ml) a 24., 48. és 96. héten, fosztemsza-  
vir (naponta kétszer 600 mg) és optimalizált háttérkezelés esetén (randomizált kohorsz) a  
BRIGHTE vizsgálatban (ITT-E populáció, pillanatkép algoritmus)**

	Fosztemsza- vir 600 mg naponta kétszer		
	24. hét (N = 272)	48. hét (N = 272)	96. hét (N = 272)
<b>HIV-1 RNS &lt;40 kópia/ml</b>	53%	54%	60%
<b>HIV-1 RNS ≥40 kópia/ml</b>	40%	38%	30%
Jelenlegi adatok nem <40 kópia/ml	32%	26%	12%
A hatásosság elmaradása miatt félbeszakított	<1%	2%	4%
Egyéb okból félbeszakított, vírusszuppresszió nélkül	1%	3%	6%
Változás az ART-ben	6%	7%	8%
<b>Nincsenek rendelkezésre álló virológiai adatok</b>	7%	8%	10%
<b>Okok</b>			
Nemkívánatos esemény vagy halál miatt félbeszakított vizsgálat/vizsgálati készítmény	4%	5%	6%
Egyéb okból félbeszakított vizsgálat/vizsgálati készítmény	2%	3%	3%
Hiányzó adatok az adott időpontban, de továbbra is a vizsgálat alanya	1%	<1%	2%
<b>HIV-1 RNS &lt;40 kópia/ml kiindulási kovariánsoként n/N (%)</b>			
<b>Kiindulási plazma vírusterhelés (kópia/ml)</b>			
< 100 000	116 / 192 (60%)	118 / 192 (61%)	124 / 192 (65%)
≥ 100 000	28 / 80 (35%)	28 / 80 (35%)	39 / 80 (49%)
<b>Kiindulási CD4+ (sejt/mm<sup>3</sup>)</b>			
<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%)
<b>A hatásos és elérhető antiretrovirális (ARV) gyógyszerosztályok száma a kezdeti OBT-ben</b>			
0*	5 / 16 (31%)	5 / 16 (31%)	3 / 16 (19%)
1	80 / 142 (56%)	82 / 142 (58%)	92 / 142 (65%)
2	59 / 114 (52%)	59 / 114 (52%)	68 / 114 (60%)
<b>Az OBT részét képező DTG válasz</b>			
<b>DTG</b>	129 / 229 (56%)	127 / 229 (55%)	146 / 229 (64%)
DTG (naponta egyszer)	35 / 58 (60%)	34 / 58 (59%)	40 / 58 (69%)
DTG (naponta kétszer)	94 / 171 (55%)	93 / 171 (54%)	106 / 171 (62%)
DTG nélkül	15 / 43 (35%)	19 / 43 (44%)	17 / 43 (40%)
<b>Nem</b>			
Férfi	104 / 200 (52%)	102 / 200 (51%)	118 / 200 (59%)
Nő	40 / 72 (56%)	44 / 72 (61%)	45 / 72 (63%)
<b>Rassz</b>			
Fehér	90 / 185 (49%)	92 / 185 (50%)	103 / 185 (56%)
Fekete vagy afro-amerikai/egyéb	54 / 87 (62%)	54 / 87 (62%)	60 / 87 (69%)
<b>Életkor (év)</b>			
<50	81 / 162 (50%)	81 / 162 (50%)	96 / 162 (59%)
≥50	63 / 110 (57%)	65 / 110 (59%)	67 / 110 (61%)

N = az alanyok száma a randomizált kohorszban

OBT = optimalizált háttérkezelés; DRV = darunavir; DTG = dolutegravir

\* Olyan alanyok tartoznak ebbe a csoportba, akiknél nem került sor az OBT-re, helytelenül kerültek be a randomizált kohorszba, vagy egy vagy több ARV készítmény volt esetükben elérhető a szűrés időpontjában, de ezeket nem használták a kezdeti OBT részeként.

A randomizált kohorszban a vírusterhelés <200 HIV-1 RNS kópia/ml értékét a 24. héten az alanyok 68%-a, a 48. héten a 69%-a, míg a 96. héten a 64%-a érte el. Ezen időpontokban a <400 HIV-1 RNS kópia/ml vírusterhelés az alanyok 75%, 70%, illetve 64%-ában volt megfigyelhető (ITT-E, pillanatkép algoritmus). A CD4+ T-sejtszám változásának átlaga (a kiindulási értékhez viszonyítva) az idő előrehaladtával folyamatosan emelkedett (pl. 90 sejt/mm<sup>3</sup> a 24. héten, 139 sejt/mm<sup>3</sup> a 48. héten és 205 sejt/mm<sup>3</sup> a 96. héten). A randomizált kohorszban elvégzett részelemzés alapján a legalacsonyabb kiindulási CD4+ T-sejtszámmal rendelkező alanyok (<20 sejt/mm<sup>3</sup>) CD4+ szám emelkedése idővel ugyanolyan mértékű volt, mint a magasabb kiindulási CD4+ T-sejtszámmal (>50, >100, >200 sejt/mm<sup>3</sup>) rendelkező alanyoké.

**11. táblázat: Virologiai eredmények (HIV-1 RNS <40 kópia/ml) a 24., 48. és 96. héten fosztemsavir (naponta kétszer 600 mg) és hozzáadott optimalizált háttérkezelés mellett (nem randomizált kohorsz) a BRIGHTE vizsgálatban (ITT-E populáció, pillanatkép algoritmus)**

	<b>Fosztemsavir 600 mg naponta kétszer</b>		
	<b>24. hét (N = 99)</b>	<b>48. hét (N = 99)</b>	<b>96. hét (N = 99)</b>
<b>HIV-1 RNS &lt;40 kópia/ml</b>	37%	38%	37%
<b>HIV-1 RNS ≥40 kópia/ml</b>	55%	53%	43%
Jelenlegi adatok nem <40 kópia/ml	44%	33%	15%
A hatásosság elmaradása miatt félbeszakított	0%	2%	3%
Egyéb okból félbeszakított, vírusszuppresszió nélkül	2%	3%	6%
Változás az ART-ben	8%	14%	19%
<b>Nincsenek rendelkezésre álló virológiai adatok</b>	8%	9%	19%
<b>Okok</b>			
Nemkívánatos esemény vagy halál miatt félbeszakított vizsgálat/vizsgálati készítmény	4%	7%	14%
Egyéb okból félbeszakított vizsgálat/vizsgálati készítmény	0%	2%	4%
Hiányzó adatok az adott időpontban, de továbbra is a vizsgálat alanya	4%	0%	1%

A nem randomizált kohorszban (azon alanyok, akik számára nem volt elérhető hatásos és jóváhagyott ARV a szűrés időpontjában) a HIV-1 RNS <200 kópia/ml értékkel rendelkező alanyok százalékos aránya 42% a 24. héten, 43% a 48. héten és 39% volt a 96. héten, míg a HIV-1 RNS <400 kópia/ml értékkel rendelkező alanyok százalékos aránya ugyenezen időpontokban 44%, 44% és 40% volt (pillanatkép algoritmus). A CD4+ sejtszám változásának átlaga a kiindulási értékhez viszonyítva idővel nőtt: 41 sejt/mm<sup>3</sup> a 24. héten, 64 sejt/mm<sup>3</sup> a 48. héten és 119 sejt/mm<sup>3</sup> a 96. héten.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a Rukobia vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségeit illetően HIV fertőzésben (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

**5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

A fosztemsavir alkalmazását követően a temszavir farmakokinetikája hasonló egészséges és HIV-1-fertőzött alanyok esetében. HIV-1-fertőzött alanyokban, az alanyok közötti variabilitás (%CV) a plazma temszavir C<sub>max</sub> és AUC értéket tekintve 20,5–63% között, valamint a C<sub>τ</sub> érték esetén 20–165% között változik. Az alanyok közötti variabilitás 43% volt az orális clearance és 48% az orális centrális eloszlási

térfogat tekintetében, melyet bizonyos I. fázisú vizsgálatokban részt vevő egészséges alanyok, valamint HIV-1-fertőzött betegek populációs farmakokinetikai elemzése alapján becsültek meg.

### Felszívódás

A fosztemszavir egy prodrug, amelyet az alkalikus foszfatáz bont le a vékonybelek luminális felszínén, és általában nem kimutatható a plazmában szájon át történő alkalmazást követően. Az aktív része, a temszavir könnyen felszívódik, a maximális plazmakoncentráció eléréséhez szükséges idő ( $T_{max}$ ) medián értéke 2 óra a gyógyszer éhgyomorra történő bevitelét követően. A temszavir felszívódása a vékonybélben, valamint a coecumon/a colon ascendens proximális szakaszán keresztül történik.

HIV-1-fertőzött felnőtt alanyoknak a naponta kétszer 600 mg fosztemszavir dózis többszöri alkalmazását követő farmakokinetikai paraméterei a 12. táblázatban találhatóak.

### **12. táblázat: A temszavir többszöri alkalmazását követő farmakokinetikai paraméterek, naponta kétszer 600 mg fosztemszavir dózis szájon át történő alkalmazását követően**

Paraméterek átlaga (CV%)	HIV-1-fertőzött alanyok <sup>a</sup>
$C_{max}$ (µg/ml)	1,77 (39,9)
AUC (µg.óra/ml)	12,90 (46,4)
$C_{12}$ (µg/ml)	0.478 (81,5)

a. Populációs farmakokinetikai vizsgálatok alapján, étellel vagy anélkül, egyéb antiretrovirális készítményekkel kombinációban történő alkalmazás során.

CV = variációs koefficiens

A temszavir abszolút biohasznosulása 26,9% volt, 600 mg fosztemszavir egyszeri dózis szájon át történő alkalmazását követően.

### A táplálék hatása

A temszavir biohasznosulását (AUC) egy átlagos étkezés (megközelítőleg 423 kcal, 36% zsírtartalom) nem befolyásolta, ugyanakkor egy magas zsírtartalmú étkezés (megközelítőleg 985 kcal, 60% zsírtartalom) 81%-kal növelte meg, de még ez sem tekinthető klinikailag szignifikánsnak. Az étkezés – kalóriától és zsírtartalomtól függetlenül – nem befolyásolta a temszavir  $C_{max}$  értékét a plazmában.

### Eloszlás

*In vivo* adatok alapján a temszavirnak megközelítőleg 88%-a kötődik humán plazmafehérjékhez. A humán szérum albumin az a plazma protein, amely főként megkötö a temszavirt emberekben. A temszavir becsült eloszlási térfogata egyensúlyi helyzetben ( $V_{ss}$ ) intravénás beadást követően 29,5 l. A szénizotóppal jelölt teljes mennyiség vér–plazma  $C_{max}$  aránya megközelítőleg 0,74 volt, ami a temszavir, ill. a metabolitjai és a vörösvérsejtek közötti minimális mértékű kapcsolódásra utal. A temszavir plazmában található szabad frakciója megközelítőleg 12–18% volt egészséges alanyokban, 23% volt súlyos májkárosodás esetén, 19% volt súlyos vesekárosodás esetén, és 12% volt HIV-1-fertőzöttekben.

### Biotranszformáció

*In vivo* körülmények között a temszavir metabolizmusa elsődlegesen észteráz hidrolízissel történik (az alkalmazott dózis 36,1%-a) és másodlagosan a CYP3A4 enzimek által mediált oxidatív útvonalakon (az alkalmazott dózis 21,2%-a). Egyéb nem CYP3A4 metabolitok az alkalmazott dózis 7,2%-át teszik ki. A glükuronidáció csupán minimálisan vesz részt a metabolizmusban (az alkalmazott dózis <1%-a).

A temszavir rendkívül nagy mértékben metabolizálódik, ez a magyarázata annak, hogy az alkalmazott dózis 3%-a mutatható csak ki az emberi vizeletben vagy székletben. A temszavir elsősorban két keringő inaktív metabolittá biotranszformálódik, ezek a BMS-646915 (a hidrolízis eredményeként) és a BMS-930644 (az N-dealkiláció eredményeként).



## Kölcsönhatások

Szignifikáns kölcsönhatások nem várhatóak olyankor, amikor a fosztemszavirt CYP-szubsztrátokkal, uridin-difoszfát-glükuronozil-transzferázokkal (UGT), P-glikoproteinekkal, multidrog rezisztencia fehérje (MRP) 2-vel, epesó-export pumpákkal (BSEP), nátrium-taurokolát kotranszporter polipeptidekkel (NTCP), OAT1-gyel, OAT3-mal, OCT1 vagy OCT2 szerves kation transzporterekkel egyidejűleg alkalmazzák, *in vitro* és klinikai gyógyszerkölcsönhatási adatok alapján. *In vitro* adatok alapján a temszavir és két metabolitja (BMS-646915 és BMS-930644) gátolta a multidrog és toxin extrúziós fehérjéket (MATE)1/2K; ezen kölcsönhatás valószínűleg nem bír klinikai jelentőséggel.

## Elimináció

A temszavir terminális felezési ideje megközelítőleg 11 óra. A temszavir plazma clearance-e intravénás adagolást követően 17,9 l/óra volt, és a szájon át történő alkalmazást követő látszólagos clearance (CL/F) 66,4 l/óra. <sup>14</sup>C-vel jelzett fosztemszavir egyszeri 300 mg-os szájon át adagolt dózist követően a radioaktivitás 51%-a volt észlelhető a vizeletben és 33%-a székletben, egy humán ADME vizsgálatban. Ennek a vizsgálatnak a korlátozott (az alkalmazást követően 3–8 órával végzett) epegyűjtése alapján az epe-clearance a radioaktív dózis 5%-nak eliminálásáért volt felelős, ami arra utal, hogy a széklettel ürülő dózis része az epe kiválasztásból származik.

## Linearitás/nem-linearitás

Fosztemszavir retard tabletták egyszeri és ismételt adagolását követően a plazma temszavir expozíciójának ( $C_{max}$  és AUC) növekedése arányosnak mutatkozott a beadott dózissal, vagy annál kissé nagyobb mértékű volt HIV-1-fertőzött alanyokban.

## Különleges betegcsoportok

### *Gyermekek és serdülők*

A temszavir farmakokinetikáját nem vizsgálták 18 év alatti gyermekek és serdülők esetében.

### *Idősek*

HIV-1-fertőzött felnőttek adatait felhasználó populációs farmakokinetikai vizsgálatok azt mutatták, hogy az életkornak nem volt klinikailag releváns hatása a temszavir-expozícióra.

A temszavir 65 év feletti alanyokra vonatkozó farmakokinetikai adatai korlátozott mennyiségben állnak rendelkezésre. Az idős betegek hajlamosabbak a QT intervallum gyógyszer által indukált megnyúlására (lásd 4.4 pont).

### *Vesekárosodás*

Egy nyílt elrendezésű vizsgálatban azt vizsgálták, hogy az egyszeri 600 mg fosztemszavir dózist követően a vesekárosodás milyen hatással van a temszavir-expozícióra. A kísérletbe bevont 30 felnőtt alany között voltak normál vesefunkciójú személyek, enyhe, közepesen súlyos, illetve súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek, valamint hemodialízisre szoruló végstádiumú vesebetegek (csoportonként n=6). A következő kreatinin clearance (CL<sub>cr</sub>) értékek alapján:  $60 \leq CL_{cr} \leq 89$  (enyhe),  $30 \leq CL_{cr} < 60$  közepesen súlyos),  $CL_{cr} < 30$  (súlyos vesekárosodás, valamint hemodialízisre szoruló végstádiumú vesebetegség) ml/perc, a vesekárosodásnak nem volt klinikailag jelentős hatása az (összes és nem kötött) temszavir farmakokinetikai expozíciós paramétereire ( $C_{max}$  és AUC). Az átlagos nem kötött (fu) TMR érték a súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek csoportjában hozzávetőleg 58%-kal volt magasabb, mint a normál vesefunkcióval rendelkezők csoportjában. A plazma TMR (nem kötött frakció) regressziós modellezéssel előrejelzett  $C_{max}$  és AUC érték  $\leq 15\%$ , az AUC érték  $\leq 30$  volt az enyhe, közepesen súlyos és súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek csoportjaiban. A  $C_{max}$  (kötött és nem kötött) érték alacsonyabb volt, mint az a hozzávetőleg 4,2-szeres emelkedés (7500 nanogram/ml)  $C_{max}$  küszöb, amelyet a temszavir expozíciós válasz alapján meghatároztak. Hemodialízis során a temszavir nem ürült ki teljesen, az alkalmazott dózis megközelítőleg 12,3%-át távolította el a 4 órás kezelés. A temszavir alkalmazását követően 4 órával megkezdett hemodialízis kezeléshez a plazma össz-temszavir  $C_{max}$  érték átlagosan 46%-os növekedése és az AUC

átlagosan 11%-os csökkenése társult, a hemodialízisben nem részesült személyek farmakokinetikájával összehasonlítva.

#### *Májkárosodás*

Egy nyílt elrendezésű vizsgálatban azt vizsgálták, hogy az egyszeri 600 mg fosztemsza-*vir* dózist követően a májkárosodás milyen hatással van a temszavir-expozícióra. A kísérletbe bevont 30 felnőtt alany között voltak normál májfunkció személyek (n=12), enyhe (Child-Pugh Score A osztály, n=6), közepesen súlyos (Child-Pugh Score B osztály, n=6) és súlyos (Child-Pugh Score C osztály, n=6) májkárosodásban szenvedő betegek. Azoknál a betegeknél, akiknél a májkárosodás mértéke az enyhétől a súlyosig terjedt, mind a nem kötött formában található, mind az összes temszavir megnövekedett expozícióját jelző  $C_{max}$  és AUC az 1,2–2,2-szeres tartományban volt. A májkárosodás által a kötött formában található és az összes temszavir plazma  $C_{max}$  értékére kifejtett hatáshoz tartozó kétoldalas, 90%-os konfidenciaintervallum felső határai alacsonyabbak voltak, mint az a hozzávetőleg 4,2-szeres emelkedés (7500 nanogramm/ml)  $C_{max}$  küszöb, amelyet a temszavir expozíciós válasz alapján meghatároztak (lásd 5.1 pont – Elektrokardiogramra kifejtett hatások).

#### *Nem*

A populációs farmakokinetikai vizsgálatok azt mutatták, hogy a nem nincs klinikailag releváns hatással a temszavir-expozícióra. A vizsgálatban részt vevő 764 alany közül 216 (28%) volt nőnemű.

#### *Rassz*

A populációs farmakokinetikai vizsgálatok azt mutatták, hogy a rassz nincs klinikailag releváns hatással a temszavir-expozícióra.

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

#### Karcinogenitás és mutagenitás

Sem a fosztemsza-*vir*, sem a temszavir nem tekinthető mutagénnek vagy klasztogénnek a baktériumokon és az emlős sejtkultúrákon végzett *in vitro* vizsgálatok, illetve egy patkányokon végzett *in vivo* mikronukleusz assay eredményei alapján. A fosztemsza-*vir* nem bizonyult karcinogénnek olyan hosszú távú vizsgálatokban, melyek során egereknek 26 héten át, patkányoknak 100 héten keresztül szájon át (etetőcsővel) adagolták a készítményt.

#### Reprodukciós toxicitás

Patkányokban a hímnemű egyedek termékenységre nem volt hatással a temszavir a javasolt humán dózis 125-szörösének megfelelő expozícióig, a heréket és a mellékheréket érintő toxicitás ellenére. A nőnemű egyedek termékenységre, valamint a vemhesség korai szakaszára sem volt jelentős hatással a készítmény a javasolt humán dózis 186-szörösének megfelelő expozícióig. Habár kimutatták az embriofötális expozíciót egy külön, vemhes patkányokon végzett eloszlási vizsgálatban, melyben  $^{14}\text{C}$ -FTR-t alkalmaztak szájon át, ennél a fajnál nem észleltek az embriofötális fejlődésre kifejtett hatást a javasolt humán dózis 200-szörösének megfelelő expozícióig. Nyulakban sem volt hatással az embriofötális fejlődésre a készítmény a javasolt humán dózis 30-szörösének megfelelő expozícióig. Patkányokban a készítmény nem volt hatással a prenatális és postnatalis fejlődésre, beleértve a pubertáskor elérését és az utódok tanulási memóriáját, a javasolt humán dózis 50-szeresének megfelelő expozícióig. A javasolt humán dózis 130-szöröséhez tartozó AUC-nek megfelelő anyai expozíció csökkentette a születés utáni életképességet, valószínűleg a laktáció miatt megnövekedett expozíció miatt, amelyet az utódban mértek. A TMR kimutatható a szoptató patkányok tejében és azon patkánykölykök vérében, akiknél az expozíció a szoptatás útján történt.

#### Ismételt dózisú toxicitás

A fosztemsza-*vir* hatását patkányokon (legfeljebb 26 hétig) és kutyákon (legfeljebb 39 hétig) végzett, ismételt dózisú toxicitási vizsgálatok során értékelték. Kardiovaszkuláris telemetrikus vizsgálatok azt mutatták, hogy mind az FTR, mind a TMR minimális mértékben megnyújtotta a QT intervallumot kutyáknál (megközelítőleg 8–18 ezredmásodperccel), ha a TMR plazmakoncentrációja magasabb volt, mint a javasolt humán dózis  $C_{max}$  értékének 2-szerese. A legfontosabb eredmények a következők voltak: heréket érintő

toxicitás (a tubulus seminiferus epitheliumának elfajulása, a spermák mozgékonyságának csökkenése és a spermák alaki elváltozásai), vesetoxicitás (vizelet pH értékének csökkenése, vese tubulusok dilatációja, megnövekedett vesetömeg és vizeletmennyiség), mellékvese-toxicitás (angiectasia, megnövekedett mirigyméret és tömeg), valamint májtoxicitás (epepigmentek lerakódása az epekapillárisokban és lipofuszcín pigmentlerakódás a Kupffer sejtekben). Ezeket az eredményeket csak patkányokban mutatták ki (a naponta kétszer 600 mg-os humán dózis esetén fennálló klinikai expozíció legalább 30-szorosának megfelelő szisztémás expozíció esetén, AUC alapján számolva), kivéve a májtoxicitást, melyet kutyákban is kimutattak ( $\geq 3$ -szoros expozíció esetén). Ezen hatások többsége időtartam-függő volt, és reverzibilis volt a kezelés felfüggesztésekor.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

#### Tablettamag

Hidroxipropil-cellulóz  
Hipromellóz  
Vízmentes kolloid szilícium-dioxid  
Magnézium-sztearát

#### Tablettabevonat

Poli(vinil-alkohol)  
Titán-dioxid (E171)  
Makrogol 3350  
Talkum  
Sárga vas-oxid (E172)  
Vörös vas-oxid (E172)

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év.

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

Gyermekbiztos polipropilén csavaros kupakkal és polietilén bevonatú indukciós hőforrasztott zárófóliával lezárt nagy sűrűségű polietilén (HDPE) tartály. Egy doboz egy vagy három tartályt tartalmaz, amelyek mindegyikében 60 db retard tablettát találhatók.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

**7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

**8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2021. február 4.

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT  
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS  
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB  
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER  
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA  
VONATKOZÓAN**

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

## **B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

### **• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentést a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

## **D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

### **• Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**



## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Rukobia 600 mg retard tabletta  
fosztemszavir

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

600 mg fosztemszavirnak megfelelő fosztemszavir-trometamint tartalmaz retard tablettánként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Retard tabletta  
60 retard tabletta  
180 (3 tartály × 60) retard tabletta

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra.

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

#### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

#### 10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

rukobia

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC:  
SN:  
NN:

**A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK****TARTÁLY CÍMKE****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Rukobia 600 mg retard tabletta  
fosztemszavir

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

600 mg fosztemszavirnak megfelelő fosztemszavir-trometamint tartalmaz retard tablettánként.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA****4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

60 retard tabletta

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES****8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK****10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

ViiV Healthcare BV

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/20/1518/001

EU/1/20/1518/002

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

### Rukobia 600 mg retard tabletta fosztemszavir

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

**Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Rukobia és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Rukobia szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Rukobia-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Rukobia-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer a Rukobia és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Rukobia fosztemszavirt tartalmaz, amely a HIV-gyógyszerek (antiretrovirális gyógyszerek) egyik típusa, amelyet *kötődés-gátló* szernek (AI) neveznek. A vírushoz kötődve fejt ki hatását, megakadályozva, hogy az bejusson az Ön vérésejtjeibe.

A Rukobia-t más antiretrovirális gyógyszerekkel kombinációban alkalmazzák (*kombinációs kezelés*), olyan felnőttek HIV-fertőzésének kezelésére, akiknél csak korlátozottan állnak rendelkezésre kezelési lehetőségek (más antiretrovirális szerek nem elég hatásosak vagy nem megfelelőek).

A Rukobia nem gyógyítja meg a HIV-fertőzést, de csökkenti, és alacsony szinten tartja a vírusok mennyiségét a szervezetében. Mivel a HIV csökkenti a CD4 sejtek számát a szervezetben, a HIV vírusok számának alacsonyan tartásával megnő a vérben a CD4 sejtek száma. A CD4 sejtek a fehérvérsejtek azon típusa, melyek fontos szerepet játszanak a szervezet fertőzésekkel szembeni harcában.

#### 2. Tudnivalók a Rukobia szedése előtt

##### Ne szedje a Rukobia-t

- ha **allergiás a fosztemszavirra** vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:
  - **karbamazepin** vagy **fenitoin** (az **epilepszia** kezelésére és a görcsrohamok megelőzésére alkalmazzák)
  - **mitotan** (bizonyos típusú **daganatok** kezelésére alkalmazzák)
  - **enzalutamid** (a  **prosztatatarák** kezelésére alkalmazzák)
  - **rifampicin** (bizonyos **bakteriális fertőzések**, például **tuberkulózis** (tbc) kezelésére alkalmazzák)
  - **közönséges orbáncfűvet** (*Hypericum perforatum*) tartalmazó gyógyszerek (**depresszió** ellen alkalmazott növényi gyógyszer).

→ Ha úgy gondolja, hogy a fentiek bármelyike érvényes Önre, ne szedje a Rukobia-t, amíg nem beszélt erről kezelőorvosával.

### Figyelmeztetések és óvintézkedések

#### Figyeljen a következő fontos tünetekre

A HIV-fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszerek szedése alatt egyes betegeknél egyéb – akár súlyos – állapotok is kialakulhatnak. Ezek közé tartoznak az alábbiak:

- fertőzések és gyulladások
- ízületi fájdalom, ízületi merevség és csontrendszeri problémák.

Ismernie kell a fontos panaszokat és tüneteket, hogy azokra odafigyelhessen, mialatt a Rukobia-t szedi.

→ Olvassa el a betegtájékoztató 4. pontjában található információkat.

A Rukobia szedése előtt kezelőorvosának tudnia kell arról,

- ha Önnek jelenleg van vagy volt **szívbetegsége**, vagy ha szokatlan eltéréseket észlel a szívverésével kapcsolatban (például túl gyorsan vagy túl lassan ver). A Rukobia befolyásolhatja a szívritmust.
- ha Önnek jelenleg van vagy volt **májbetegsége**, beleértve a hepatitisz B-t vagy hepatitisz C-t.

→ **Beszéljen kezelőorvosával**, ha úgy gondolja, hogy ez érvényes Önre. A Rukobia szedésének ideje alatt Önnek szüksége lehet soronkívüli ellenőrzésekre, beleértve vérvizsgálatokat.

#### Rendszeres vérvizsgálatokra lesz szüksége

A Rukobia szedésének teljes időtartama alatt kezelőorvosa rendszeresen vérvizsgálatokat végeztet az Ön vérében lévő HIV vírusok mennyiségének megállapítására, és a mellékhatások vizsgálatának céljából. Ezekről a mellékhatásokról további információ található a jelen betegtájékoztató **4. pontjában**.

#### Maradjon rendszeres kapcsolatban kezelőorvosával

A Rukobia segít megfelelő szinten tartani az Ön állapotát, de nem gyógyítja meg a HIV-fertőzést.

Folyamatosan, naponta szednie kell annak érdekében, hogy a betegsége ne rosszabbodjon. Mivel a Rukobia nem gyógyítja meg a HIV-fertőzést, e mellett is kialakulhatnak Önnél egyéb, a HIV-fertőzéshez köthető fertőzések és betegségek.

→ **Maradjon kapcsolatban kezelőorvosával, és ne hagyja abba a Rukobia szedését** a kezelőorvosa erre vonatkozó javaslata nélkül.

#### Gyermekek és serdülők

A Rukobia nem javasolt 18 évesnél fiatalabb személyek kezelésére, mivel ilyen korú személyeknél nem vizsgálták.

#### Egyéb gyógyszerek és a Rukobia

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett bármilyen gyógyszeréről, vagy ha újat kezd el szedni.

#### A Rukobia-t nem szabad együtt szedni bizonyos gyógyszerekkel

Ne szedje a Rukobia-t, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:

- **karbamazepin** vagy **fenitoin**, amelyeket **epilepszia** kezelésére és a görcsrohamok megelőzésére alkalmaznak
- **mitotan**, amelyet bizonyos típusú **daganatok** kezelésére alkalmaznak
- **enzalutamid**, amelyet a **prosztatarák** kezelésére alkalmaznak
- **rifampicin**, amelyet bizonyos **bakteriális fertőzések**, például **tuberkulózis (tbc)** kezelésére alkalmaznak
- **közönséges orbáncfüvet** (*Hypericum perforatum*) tartalmazó gyógyszerek (**depresszió** kezelésére alkalmazott növényi gyógyszer).

Az alábbi gyógyszert nem ajánlott a Rukobia-val egyidejűleg szedni:

- elbaszvir/grazoprevir, amelyet a **hepatitis C fertőzés** kezelésére alkalmaznak.

→ **Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét**, ha Önt ezzel a gyógyszerrel kezelik.

### **Egyes gyógyszerek befolyásolhatják a Rukobia hatását**

Például fokozhatják Önnél a mellékhatások kialakulásának kockázatát. A Rukobia is befolyásolhatja más gyógyszerek hatását.

**Tájékoztassa kezelőorvosát**, ha Ön az alábbi felsorolásban szereplő gyógyszerek bármelyikét szedi:

- amiodaron, dizopiramid, ibutilid, prokainamid, kinidin vagy szotalol, amelyeket **szívbetegségek** kezelésére alkalmaznak
- **sztatinok** (atorvasztatin, fluvasztatin, pitavasztatin, rozuvasztatin vagy szimvasztatin), amelyeket a **koleszterinszint** csökkentésére alkalmaznak
- etinil-ösztradiol, amelyet **fogamzásgátlásra** alkalmaznak
- tenofovir-alafenamid, amely egy **vírusellenes szer**.

→ **Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét**, ha ezek bármelyikét szedi. Kezelőorvosa dönthet az Ön által szedett adag módosításáról, vagy gyakoribb ellenőrző vizsgálatokat határozhat meg.

### **Terhesség**

Ha Ön **terhes**, illetve **ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége** vagy **gyermeket szeretne**, **ne szedje a Rukobia-t**, amíg nem beszélt erről kezelőorvosával. **Kezelőorvosa** beszélni fog Önnel a Rukobia terhesség alatti szedésének az előnyéről és a gyermekét érintő kockázatáról.

### **Szoptatás**

A szoptatás **nem javasolt** HIV-fertőzött nőknek, mivel a HIV-fertőzés az anyatejen keresztül átterjedhet a csecsemőre.

**Nem ismert**, hogy a Rukobia összetevői kiválasztódnak-e az anyatejbe és árthatnak-e a csecsemőnek.

Ha Ön szoptat vagy szoptatni szeretne, **a lehető leghamarabb beszélje ezt meg** kezelőorvosával.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Rukobia szédülést okozhat, és lehetnek egyéb mellékhatásai is, amelyek csökkentik az Ön éberségét. Ne vezessen és ne kezeljen gépeket mindaddig, amíg nem biztos abban, hogy Önnél ez nem áll fenn.

## **3. Hogyan kell szedni a Rukobia-t?**

**A Rukobia-t mindig kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje.**

Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

- A Rukobia **szokásos adagja** naponta kétszer egy 600 mg-os tablettá.
- **A Rukobia-t egészben kell lenyelni**, kevés folyadékkal. **Ne rágja szét, ne törje össze vagy ne vágja szét a tablettákat** – ha ezt teszi, fennáll annak a veszélye, hogy a gyógyszer túl gyorsan szabadul fel a szervezetében.
- A Rukobia bevehető étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül.

### **Ha az előírtnál több Rukobia-t vett be**

Ha túl sok Rukobia tablettát vett be, **forduljon tanácsért kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez**. Ha lehetséges, mutassa meg nekik a Rukobia dobozát.

### **Ha elfelejtette bevenni a Rukobia-t**

Vegye be, amint az eszébe jut. Azonban, ha a következő adag bevétele már esedékes, hagyja ki az elfelejtett adagot, és vegye be a soron következőt a szokásos időpontban. **Ne vegyen be kétszeres adagot** a kihagyott adag pótlására. Ha nem biztos abban, hogy mit tegyen, **kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét**.

### **Ha idő előtt abbahagyja a Rukobia szedését**

Ne hagyja abba a Rukobia szedését anélkül, hogy ezt megbeszélné kezelőorvosával.



Annak érdekében, hogy HIV-fertőzését ellenőrzés alatt tartsa, és megelőzze a betegsége rosszabbodását, mindaddig szedje a Rukobia-t, amíg ezt kezelőorvosa javasolja. Ne hagyja abba, kivéve ha kezelőorvosa erre utasítja.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

#### 4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek, **ezért nagyon fontos hogy beszéljen kezelőorvosával, ha bármilyen változást érzékel egészsége állapotában.**

##### **Fertőzések és a gyulladáshoz vezető tünetek gyakran fordulhatnak elő (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)**

Az előrehaladott HIV-fertőzésben (AIDS) szenvedő betegek immunrendszere gyenge, és nagyobb valószínűséggel alakulnak ki náluk súlyos fertőzések (*opportunist fertőzések*). A kezelés megkezdése után az immunrendszer megerősödik és a szervezet felveszi a küzdelmet a fertőzések ellen.

Ez fertőzések és gyulladáshoz vezető tüneteket okozhat, amelyek okai az alábbiak lehetnek:

- régi, rejtett fertőzések újbóli fellángolása, amikor a szervezet felveszi velük a harcot
- az immunrendszer tévesen megtámadja a test saját egészséges szöveteit (*autoimmun betegségek*).

Az autoimmun betegségek tünetei akár több hónappal a HIV-fertőzés elleni gyógyszer szedésének megkezdését követően is kialakulhatnak.

Ennek tünetei az alábbiak lehetnek:

- **izomgyengeség** és/vagy **izomfájdalom**
- **ízületi fájdalom** vagy **duzzanat**
- a kezekben és a lábokban kezdődő **gyengeség**, amely a törzs felé terjed
- **szívdobogásérzés** vagy **remegés**
- **fokozott nyugtalanság** és **mozgáskényszer** (*hiperaktivitás*).

**Ha Önnél fertőzés és gyulladáshoz vezető tünetei jelennek meg**, vagy a fentiek közül bármelyik tünetet észleli:

→ **Azonnal forduljon kezelőorvosához.** Ne szedjen a fertőzés kezelésére más gyógyszert kezelőorvosa tanácsa nélkül.

##### **Nagyon gyakori mellékhatások (10-ből több mint 1 beteget érinthet):**

- hányinger
- hasmenés
- hányás
- gyomor- és hasi fájdalom
- fejfájás
- bőrkiütés.

→ **Mondja el kezelőorvosának**, ha bármilyen mellékhatás jelentkezik Önnél.

##### **Gyakori mellékhatások (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):**

- emésztési zavar (diszpepszia)
- energiahiány (fáradtság)
- a szívritmus zavara, EKG-vizsgálat során észlelhető (*a QT-szakasz megnyúlása*)
- izomfájdalom
- aluszékonyság (*szomnolencia*)
- szédülés
- az ízérezéshoz vezető zavarok (*diszgeuzia*)

- bélgázosság
- álmatlanság (*insomnia*)
- viszketés (*pruritusz*).

→ **Mondja el kezelőorvosának**, ha bármilyen mellékhatás jelentkezik Önnél.

Egyes mellékhatások csak vérvizsgálattal mutathatók ki, és lehet hogy nem azonnal jelentkeznek a Rukobia szedésének megkezdése után.

Vérvizsgálattal kimutatható gyakori mellékhatások:

- az izmok által termelt egyes enzimek mennyiségének emelkedése (kreatin-foszfokináz, az izomkárosodást jelzi)
- a kreatinin szintjének emelkedése, amely azt jelzi, hogy megfelelően működik-e a vese
- a máj által termelt egyes enzimek mennyiségének emelkedése (transzaminázok, a májkárosodást jelzik).

#### **Egyéb, vérvizsgálattal kimutatható mellékhatások**

Egyéb mellékhatások is előfordultak egyes betegeknél, de a pontos gyakoriságuk nem ismert:

- a bilirubin vérszintjének emelkedése (egy, a máj által termelt vegyület).

#### **Ízületi fájdalom, merevség és csontrendszeri problémák**

Egyes betegeknél, akik a HIV-re kombinált kezelést kapnak, egy *oszteonekrózis* nevű betegség alakul ki. Ez a csontszövet részleges elhalását jelenti, a csontok vérellátásának romlása miatt. A betegeknél akkor alakul ki nagyobb valószínűséggel ez az állapot:

- ha hosszú ideig részesülnek a kombinált kezelésben
- ha gyulladásgátló gyógyszereket, úgynevezett kortikoszteroidokat is szednek
- ha alkoholt fogyasztanak
- ha immunrendszerük nagyon legyengült
- ha túlsúlyosak.

**Az oszteonekrózis tünetei közé tartoznak:**

- ízületi merevség
- ízületi fájdalom (különösen a csípő, a térd és a váll környékén)
- nehezített mozgás.

Ha ezen tünetek közül bármelyiket tapasztalja:

→ **Mondja el kezelőorvosának.**

#### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

### **5. Hogyan kell a Rukobia-t tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a tartályon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje a Rukobia-t.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## 6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### Mit tartalmaz a Rukobia?

- A készítmény hatóanyaga a fosztemsza<sup>v</sup>ir. Filmtablettánként 600 mg fosztemsza<sup>v</sup>irnak megfelelő fosztemsza<sup>v</sup>ir-trometamint tartalmaz.
- Egyéb összetevők: hidroxipropilcellulóz, hipromellóz, vízmentes kolloid szilícium-dioxid, magnézium-sztearát, poli(vinil-alkohol), titán-dioxid (E171), makrogol 3350, talkum, sárga vas-oxid (E172), vörös vas-oxid (E172).

### Milyen a Rukobia külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Rukobia 600 mg retard tabletta bézs színű, filmbevonatú, mindkét oldalán domború felületű, ovális alakú, megközelítőleg 19 mm hosszúságú, 10 mm szélességű és 8 mm vastagságú, egyik oldalán „SV 1V7” mélynyomású jelzéssel ellátott tabletta.

Dobozonként egy vagy három tartályt, és tartályonként 60 retard tablettát tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba az Ön országában.

### A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

### Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

#### **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  
viiiv.med.info@viiivhealthcare.com

**Eesti**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 372 8002640

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 385 800787089

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

ViiV Healthcare BV  
Τηλ: + 357 80070017

**Latvija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 371 80205045

**Nederland**

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

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

VIIVHIV HEALTHCARE, UNIPESSOAL, LDA  
Tel: + 351 21 094 08 01  
viiiv.fi.pt@viiivhealthcare.com

**România**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 40800672524

**Slovenija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 386 80688869

**Slovenská republika**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 421 800500589

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma {HH/ÉÉÉÉ}:**

## **Egyéb információforrások**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.