

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rukobia 600 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab fostemsaviirtrometamiini koguses, mis vastab 600 mg fostemsaviirile.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett

Beežid kaksikkumerad ovaalsed tabletid, mille pikkus on ligikaudu 19 mm, laius 10 mm ja paksus 8 mm ning mille ühel küljel on pimetrükk „SV 1V7“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Rukobia kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega on näidustatud hulgiravimresistentse HIV-1 infektsiooni raviks täiskasvanutele, kellele ei ole muul viisil võimalik koostada supressiivset viirusvastast raviskeemi (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Rukobiaga peab määrama HIV-infektsiooni ravikogemusega arst.

Annustamine

Fostemsaviiri soovitatav annus on 600 mg kaks korda ööpäevas.

Vahelejäänud annused

Kui patsiendil jääb fostemsaviiri annus võtmata, peab ta vahelejäänud annuse võtma niipea kui meelde tuleb, välja arvatud juhul, kui on juba peaaegu käes järgmise annuse võtmise aeg. Sellisel juhul tuleb jätta vahelejäänud annus võtmata ja võtta järgmine annus tavapärasel ettenähtud ajal. Patsient ei tohi võtta kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Eakad

Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõigu 4.4 ja 5.2).

Neerukahjustus

Neerukahjustusega või hemodialüüsi saavad patsiendid ei vaja annuse kohandamist (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Lapsed

Fostemsaviiri ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ei ole veel tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõigus 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Manustamisviis

Suukaudne.

Fostemsaviiri võib võtta koos toiduga või ilma (vt lõik 5.2). Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett tuleb neelata tervelt koos veega ning seda ei tohi närida, purustada ega poolitada.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Manustamine koos tugevate CYP3A indutseerijatega, sealhulgas (kuid mitte ainult): karbamasepiin, fenütoiin, mitotaan, ensalutamiid, rifampitsiin ja liht-naistepuna (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

Raske immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib retroviirusvastase ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele infektsioonidele ja põhjustada tõsiseid kliinilisi seisundeid või sümptomite halvenemist. Tüüpiliselt on selliseid reaktsioone täheldatud esimestel nädalatel või kuudel pärast retroviirusvastase ravi alustamist. Vastavad näited on tsütomegaloviiruse poolt põhjustatud retiniit, generaliseerunud ja/või fokaalsed mükobakteriaalsed infektsioonid ja *Pneumocystis jirovecii* (*P. carinii*) pneumoonia. Viivitamatult tuleb anda hinnang mis tahes põletikunähtudele ja vajadusel alustada ravi. Immuunsüsteemi reaktivatsiooni foonil on täheldatud ka autoimmuunhäireid (nt Gravesi tõbe, autoimmuunset hepatiiti, polümüosiiti ja Guillain-Barré sündroomi); kuid aeg nende häirete avaldumiseni on varieeruv ning need võivad ilmneda mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist ning mõnikord anda ebatüüpilise kliinilise pildi.

QTc-intervalli pikenemine

On näidatud, et fostemsaviiri supratherapeutiline annus (C_{max} ligikaudu 4,2 korda suurem kui terapeutilise annuse puhul) pikendab oluliselt QTc-intervalli elektrokardiogrammil (vt lõik 5.1). Fostemsaviiri tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on anamneesis QT-intervalli pikenemine, kui seda manustatakse koos ravimiga, millega kaasneb teadaolev *torsade de pointes*'i risk (nt amiodaroon, disopüramiid, ibutiliid, prokaiinamiid, kinidiin või sotalool), või olemasoleva südamehaigusega patsientidel. Eakad patsiendid võivad olla tundlikumad ravimi QT-intervalli pikendava toime suhtes.

B- või C-hepatiidi koinfektsiooniga patsiendid

Samaaegse B- ja/või C-hepatiidi infektsiooniga patsientidel on soovitatav jälgida maksa biokeemilisi näitajaid. Kroonilise B- või C-hepatiidiga patsientidel, kes saavad kombineeritud retroviirusvastast ravi, on suurem risk raskete ja potentsiaalselt surmaga lõppevate maksakõrvaltoimete tekkeks. Kui samaaegselt kasutatakse B- või C-hepatiidi viirusvastast ravi, palun lugege ka nende ravimpreparaatide ravimiteavet.

Oportunistlikud infektsioonid

Patsiente tuleb hoiatada, et fostemsaviir ega ükski muu retroviirusvastane ravi ei ravi HIV-infektsioonist terveks ning et neil võivad jätkuvalt tekkida oportunistlikud infektsioonid ja muud HIV-infektsiooni tüsistused. Seetõttu peavad patsiendid olema HIV-infektsiooniga seotud haiguste ravikogemusega arstide hoolika järelevalve all.

Osteonekroos

Kuigi osteonekroosi etioloogiat peetakse multifaktoriaalseks (sealhulgas kortikosteroidide ja bisfosfonaatide kasutamine, alkoholi tarvitamine, raske immunosupressioon, kõrgem kehamassiindeks), on haigusjuhtudest teatatud kaugelearenenud HIV-infektsiooniga ja/või pikaajalist kombineeritud retroviirusvastast ravi saanud patsientidel. Patsientidele tuleb soovitada, et liigesevalu, -jäikuse või liikumisraskuste tekkimisel tuleb pöörduda arsti poole.

Piiratud viirusvastane aktiivsus

In vitro andmed näitavad, et temsaviiri viirusvastane aktiivsus piirdub HIV-1 M-grupi tüvedega. Rukobiat ei tohi kasutada teiste kui M-grupi HIV-1 tüvede poolt põhjustatud infektsioonide raviks (vt lõik 5.1).

HIV-1 M-grupis esineb oluliselt vähenenud viirusvastane aktiivsus CRF01_AE viiruse vastu. Olemasolevad andmed näitavad, et sellel alatüübil on loomumane resistentsus temsaviiri vastu (vt lõik 5.1). Rukobiat ei ole soovitatav kasutada HIV-1 M-grupi alatüübi CRF01_AE tüvede poolt põhjustatud infektsioonide raviks.

Koostoimed teiste ravimitega

Fostemsaviiri manustamine koos elbasviiri/grasopreviiriga ei ole soovitatav, sest grasopreviiri kontsentratsiooni suurenemisel võib suureneda ALAT-i aktiivsuse tõusu risk (vt lõik 4.5).

Annuse muutmine ja/või hoolikas tiitrimine on soovitatav teatud statiinide puhul, mis on OATP1B1/3 või BCRP substraadid (rosuvastatiin, atorvastatiin, pitavastatiin, simvastatiin ja fluvastatiin), kui neid manustatakse koos fostemsaviiriga (vt lõik 4.5).

Kui fostemsaviiri manustati koos suukaudsete kontratseptiividega, suurenes temsaviiri toimel etüünülöstradioli kontsentratsioon. Fostemsaviiri saavatel patsientidel ei tohi östrogeeni sisaldavate ravimite, sh suukaudsete kontratseptiivide annus sisaldada üle 30 µg etüünülöstradioli ööpäevas (vt lõik 4.5). Lisaks peab eriti ettevaatlik olema patsientide puhul, kellel esinevad trombembooliliste tüsistuste täiendavad riskitegurid.

Kui fostemsaviiri manustatakse koos tenofoviiralafenamiidiga (TAF), on temsaviiri toimel oodata TAF-i plasmakontsentratsiooni suurenemist OATP1B1/3 ja/või BCRP inhibeerimise kaudu. Koos fostemsaviiriga manustamisel on TAF-i soovitatav annus 10 mg (vt lõik 4.5).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimite toime temsaviiri farmakokineetikale

Temsaviir on P-glükoproteiini (P-gp) ja rinnavähi resistentsusvalgu (BCRP), kuid mitte orgaaniliste anioonide transporterite OATP1B1 või OATP1B3 substraat. Selle biotransformatsiooni kaheks tsirkuleerivaks metaboliidiks (BMS-646915 ja BMS-930644) vahendavad vastavalt tuvastamata esteraasid (36,1%) ja tsütokroom P₄₅₀ (CYP)3A4 ensüüm (21,2%).

Kui fostemsaviiri manustati koos tugeva CYP3A indutseerija rifapitsiiniga, täheldati temsaviiri plasmakontsentratsiooni olulist vähenemist. Temsaviiri plasmakontsentratsioon võib oluliselt väheneda ka juhul, kui fostemsaviiri manustatakse koos teiste tugevate CYP3A indutseerijatega, mis võib viia viroloogilise ravivastuse kadumiseni (vt lõik 4.3).

Fostemsaviiri võib manustada koos tugevate CYP3A4, BCRP ja/või P-gp inhibiitoritega (nt klaritromütsiin, itrakonasool, posakonasool ja vorikonasool) ilma annust kohandamata, mis põhineb kliinilistel koostoimeuuringutel kobitsistaadi ja ritonaviiriga.

Temsaviiri toime teiste ravimite farmakokineetikale

In vitro inhibeeris temsaviir OATP1B1 ja OATP1B3 (IC₅₀ vastavalt 32 ja 16 µM). Lisaks inhibeerisid temsaviir ja selle kaks metaboliiti (BMS-646915 ja BMS-930644) BCRP-d (IC₅₀ vastavalt 12, 35 ja 3,5...6,3 µM). Nende andmete põhjal on oodata temsaviiri mõju OATP1B1/3 või BCRP substraatideks olevate toimeainete farmakokineetikale (nt rosuvastatiin, atorvastatiin, simvastatiin, pitavastatiin ja fluvastatiin). Seetõttu on teatud statiinide puhul soovitatav annuse muutmine ja/või hoolikas tiitrimine.

Koostoimete tabel

Tabelis 1 on toodud valitud koostoimed. Soovitused põhinevad kas ravimite koostoimeuuringutel või prognoositavatel koostoimetel koostoime eeldatava suurusjärgu ja tõsiste kõrvaltoimete või toime kadumise tekkevõimaluse alusel. (Lühendid: ↑ = suurenemine; ↓ = vähenemine; ↔ = olulise muutuseta; AUC = kontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala; C_{max} = maksimaalne täheldatud kontsentratsioon, C_τ = kontsentratsioon manustamisintervalli lõpus; *= kasutades uuringutevahelisi võrdlusi varasemate farmakokineetiliste andmetega).

Tabel 1: Koostoimed

Samaaegselt manustatav ravim terapeutilise rühma järgi	Toime temsaviiri või samaaegselt manustatava ravimi kontsentratsioonile	Soovitused seoses koosmanustamisega
HIV-1 viirusvastased ained		
<i>Mittenukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid</i>		
Efavirens (EFV)	Temsaviir ↓ (CYP3A ensüümide indutseerimine) ¹	Seda koostoimet ei ole uuritud. Efavirensi toimel on oodata temsaviiri plasmakontsentratsiooni vähenemist. Annuse kohandamine ei ole vajalik.
Etraviriin (ETR) ilma võimendatud proteaasi inhibiitoriteta	Temsaviir ↓ AUC ↓ 50% C _{max} ↓ 48% C _τ ↓ 52% (CYP3A ensüümide indutseerimine) ¹ ETR ↔	Etraviriini toimel vähenes temsaviiri plasmakontsentratsioon. Kummagi ravimi annust ei ole vaja kohandada.
Nevirapiin (NVP)	Temsaviir ↓ (CYP3A ensüümide indutseerimine) ¹	Seda koostoimet ei ole uuritud. Nevirapiini toimel on oodata temsaviiri plasmakontsentratsiooni vähenemist. Annuse kohandamine ei ole vajalik.
<i>Nukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid</i>		
Tenofoviirdisoproksiil (TDF)	Temsaviir ↔ AUC ↔ C _{max} ↓ 1% C _τ ↑ 13% Tenofoviir ↑ AUC ↑ 19% C _{max} ↑ 18% C _τ ↑ 28%	Kummagi ravimi annust ei ole vaja kohandada.

Tenofoviiralafenamiid (TAF)	TAF ↑ (OATP1B1 ja/või BCRP inhibeerimine)	Seda koostoimet ei ole uuritud. Temsaviiri toimet on oodata tenofoviiralafenamiidi plasmakontsentratsiooni suurenemist. Koos fostemsaviiriga manustamisel on TAF-i soovitatav annus 10 mg.
<i>Proteaasi inhibiitorid</i>		
Atasaviir (ATV)/ ritonaviir (RTV)	Temsaviir ↑ AUC ↑ 54% C _{max} ↑ 68% C _τ ↑ 57% (CYP3A ensüümide ja P-gp inhibeerimine) ¹ ATV ↔ RTV ↔	Atasaviiri/ritonaviiri toimet suurenes temsaviiri plasmakontsentratsioon. Kummagi ravimi annust ei ole vaja kohandada.
Darunaviir (DRV)/ kobitsistaat	Temsaviir ↑ AUC ↑ 97% C _{max} ↑ 79% C _τ ↑ 124% (CYP3A ensüümide, P-gp ja/või BCRP inhibeerimine) ¹	Darunaviiri/kobitsistaadi toimet suurenes temsaviiri plasmakontsentratsioon. Annuse kohandamine ei ole vajalik.
Darunaviir (DRV)/ ritonaviir	Temsaviir ↑ AUC ↑ 63% C _{max} ↑ 52% C _τ ↑ 88% (CYP3A ensüümide ja P-gp inhibeerimine) ¹ DRV ↔ AUC ↓ 6% C _{max} ↓ 2% C _τ ↓ 5% RTV ↔ AUC ↑ 15% C _{max} ↔ C _τ ↑ 19%	Darunaviiri/ritonaviiri toimet suurenes temsaviiri plasmakontsentratsioon. Koosmanustamisel ei ole vaja ühegi ravimi annust kohandada.
Darunaviir (DRV)/ ritonaviir + etraviriin	Temsaviir ↑ AUC ↑ 34% C _{max} ↑ 53% C _τ ↑ 33% Darunaviir ↓ AUC ↓ 6% C _{max} ↓ 5% C _τ ↓ 12% Ritonaviir ↑ AUC ↑ 9% C _{max} ↑ 14% C _τ ↑ 7% Etraviriin ↔	Koos etraviriiniga manustatud darunaviiri/ritonaviiri toimet suurenes temsaviiri plasmakontsentratsioon. Koosmanustamisel ei ole vaja ühegi ravimi annust kohandada.

	AUC ↑ 28% C _{max} ↑ 18% C _τ ↑ 28%	
Farmakokineetika võimendajad		
Kobitsistaat (COBI)	Temsaviir ↑ AUC ↑ 93% C _{max} ↑ 71% C _τ ↑ 136% (CYP3A ensüümide, P-gp ja/või BCRP inhibeerimine) ¹	Kobitsistaadi toimel suurenes temsaviiri plasmakontsentratsioon. Annuse kohandamine ei ole vajalik.
Ritonaviir	Temsaviir ↑ AUC ↑ 45% C _{max} ↑ 53% C _τ ↑ 44% (CYP3A ja P-gp inhibeerimine) ¹ RTV ↔	Ritonaviiri toimel suurenes temsaviiri plasmakontsentratsioon. Kummagi ravimi annust ei ole vaja kohandada.
Muud		
Maravirok (MVC)	Temsaviir ↔ C _{max} ↑ 13% AUC ↑ 10% C _τ ↓ 10% MVC ↔ AUC ↑ 25% C _{max} ↑ 1% C _τ ↑ 37%	Kummagi ravimi annust ei ole vaja kohandada.
Raltegraviir (RAL)	Temsaviir ↔* RAL ↔*	Kummagi ravimi annust ei ole vaja kohandada.
Teised ravimid		
Buprenorfiin/naloksoon	Buprenorfiin ↔ AUC ↑ 30% C _{max} ↑ 24% Norbuprenorfiin ↔ AUC ↑ 39% C _{max} ↑ 24%	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
Metadoon	Metadoon ↔ R-metadoon AUC ↑ 13% C _{max} ↑ 15% S-metadoon AUC ↑ 15% C _{max} ↑ 15%	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
H ₂ -retseptori antagonistid: famotidiin	Temsaviir ↔ AUC ↑ 4% C _{max} ↑ 1% C _τ ↓ 10%	Mao pH taset tõstvate ravimitega koosmanustamisel ei ole vaja annust kohandada.

Suukaudsed kontratseptiivid: etüünülöstradiool (EE)	EE ↑ AUC ↑ 39% C _{max} ↑ 40% (CYP ensüümide ja/või BCRP inhibeerimine) ¹	EE annus ei tohi ületada 30 µg ööpäevas. Tuleb rakendada ettevaatust, eriti patsientidel, kellel esinevad trombemboolsete tüsistuste täiendavad riskitegurid (vt lõik 4.4).
Noretindroonatsetaat (NE)	NE ↔ AUC ↑ 8% C _{max} ↑ 8%	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
Rifabutiin	Temsaviir ↓ AUC ↓ 30% C _{max} ↓ 27% C _τ ↓ 41% (CYP3A ensüümide indukseerimine) ¹	Rifabutiini toime vähenes temsaviiri plasmakontsentratsioon. Annuse kohandamine ei ole vajalik.
Rifabutiin + ritonaviir	Temsaviir ↑ AUC ↑ 66% C _{max} ↑ 50% C _τ ↑ 158%	Koos ritonaviiriga manustatud rifabutiini toime suurenes temsaviiri plasmakontsentratsioon. Annuse kohandamine ei ole vajalik.
Rifampitsiin	Temsaviir ↓ AUC ↓ 82% C _{max} ↓ 76% (induction of CYP3A enzymes)	Rifampitsiiniga koosmanustamine võib viia fostemsaviiri suhtes tekkinud viroloogilise ravivastuse kadumiseni, kuna tugev CYP3A4 indukseerimine viib temsaviiri plasmakontsentratsiooni olulise vähenemiseni. Seetõttu on fostemsaviiri ja rifampitsiini samaaegne kasutamine vastunäidustatud. Kuigi seda ei ole uuritud, on fostemsaviiri ja teiste tugevate CYP3A4 indukseerijate samaaegne kasutamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid: rosuvastatiin atorvastatiin pitavastatiin fluvastatiin simvastatiin	Rosuvastatiin ↑ AUC ↑ 69% C _{max} ↑ 78% (OATP1B1/3 ja/või BCRP inhibeerimine)	Fostemsaviiriga koosmanustamisel suureneb rosuvastatiini plasmakontsentratsioon, mida põhjustab OATP1B1/3 ja/või BCRP inhibeerimine temsaviiri poolt. Seetõttu tuleb kasutada rosuvastatiini väikseimat võimalikku algannust koos hoolika jälgimisega. Kuigi seda ei ole uuritud, tuleb väikseimat võimalikku algannust kasutada ka teiste statiinide puhul, mis on OATP1B1/3 ja/või BCRP substraadid, ning jälgida hoolikalt HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega seotud kõrvaltoimete suhtes.
Pravastatiin	Pravastatiin ↑	Kuigi seda ei ole uuritud, ei ole oodata pravastatiini plasmakontsentratsiooni kliiniliselt olulist suurenemist, sest see ei ole

		BCRP substraat. Annuse kohandamine ei ole vajalik.
C-hepatiidi viiruse vastase otsese toimega viirusvastased ained (HCV DAA): elbasviir/grasopreviir	Grasopreviir ↑ (OATP1B1/3 inhibeerimine)	Seda koostoimet ei ole uuritud. Temsaviiri toimel võib grasopreviiri plasmakontsentratsioon suurene da kliiniliselt olulisel määral, mida põhjustab OATP1B1/3 inhibeerimine temsaviiri poolt. Fostemsaviiri manustamine koos elbasviiri/grasopreviiriga ei ole soovitatav, sest grasopreviiri kontsentratsiooni suurenemise tõttu võib suurene da ALAT-i aktiivsuse tõusu risk.
Sofosbuviiir Ledipasviir Velpatasviir Voksilapreviir Ombitasviir Paritapreviir Dasabuviiir Gletsapreviir Pibrentasviir Daklatasviir	HCV-DAA ↑	Kuigi seda ei ole uuritud, võib temsaviiri toimel suurene da teiste HCV DAAde plasmakontsentratsioon. Annuse kohandamine ei ole vajalik.

¹Koostoimete võimalik(ud) mehhanism(id)

QT-intervalli pikendavad ravimid

Puuduvad andmed võimaliku farmakodünaamilise koostoime kohta fostemsaviiri ja EKG-l QTc-intervalli pikendavate ravimite vahel. Kuid tuginedes tervete isikutega läbi viidud uuringule, kus supratherapeutilises annuses manustatud fostemsaviir põhjustas QTc-intervalli pikenemist, peab olema ettevaatlik fostemsaviiri manustamisel koos ravimiga, millega kaasneb teadaolev *torsade de pointes*'i risk (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Fostemsaviiri kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal (vähem kui 300 raseda andmed).

Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele temsaviiri ekspositsiooni väärtuste puhul, mis jäävad inimestele soovitatava annuse kasutamisel saavutatavasse vahemikku (vt lõik 5.3). Tiinetel rottidel läbivad fostemsaviir ja/või selle metaboliidid platsentat ja jaotuvad kõikidesse loote kudedesse.

Ettevaatusena on parem vältida Rukobia kasutamist raseduse ajal.

Imetamine

HIV-infektsiooniga naistel ei soovitata last rinnaga toita, et vältida HIV ülekannet.

Ei ole teada, kas fostemsaviir/temsaviir erituvad rinnapiima. Lakteerivatelt rottidelt saadud toksikoloogilised andmed on näidanud fostemsaviiri/temsaviiri eritumist piima (vt lõik 5.3).

Fertiilsus

Puuduvad andmed fostemsaviiri toime kohta meeste või naiste fertiilsusele. Loomkatsetes ei ilmnenu kliiniliselt oluliste annuste puhul fostemsaviiri toimet isaste või emaste loomade fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Fostemsaviir mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Patsiente tuleb teavitada sellest, et ravi ajal fostemsaviiriga on kirjeldatud peavalu, pearinglust ja unisust (vt lõik 4.8). Hinnates patsiendi autojuhtimise või masinatega töötamise võimet, tuleb arvesse võtta tema kliinilist seisundit ja fostemsaviiri kõrvaltoimete profiili.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Kõige tõsisem kõrvaltoime oli immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom (vt lõik 4.4). Kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed olid kõhulahtisus (24%), peavalu (17%), iiveldus (15%), lööve (12%), kõhuvalu (12%) ja oksendamine (11%).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 2 on loetletud kliinilistes uuringutes tuvastatud kõrvaltoimed organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi. Esinemissagedus on määratletud kui väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$).

Tabel 2: Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Organsüsteemi klass	Esinemis-sagedus ¹	Kõrvaltoimed
Immuunsüsteemi häired	Sage	Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom ² (vt lõik 4.4)
Psühhiaatrilised häired	Sage	Unetus
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Peavalu
	Sage	Pearinglus, unisus, düsgeusia
Südame häired	Sage	QT-intervalli pikenemine elektrokardiogrammil (vt lõik 4.4)
Seedetrakti häired	Väga sage	Kõhulahtisus, iiveldus, kõhuvalu ³ , oksendamine
	Sage	Düspepsia, kõhupuhitus
Maksa ja sapiteede häired	Sage	Transaminaaside aktiivsuse suurenemine ⁴
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Lööve ⁵
	Sage	Sügelus ⁶
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Sage	Müalgia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Väsimus
Uuringud	Sage	Vere kreatiniinisalduse suurenemine, kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemine veres

¹ Arvutatud 570 uuritavalt saadud ohutusandmete põhjal (n=370 III faasi uuringust [BRIGHT] 144. nädalal ja n=200 IIb faasi uuringust, mille keskmine kestus oli 174 nädalat).

²Hõlmab: immuunreaktivatsiooni reaktsioon kesknärvisüsteemis ja immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom.

³Hõlmab: ebamugavustunne kõhus, kõhuvalu ja ülakõhuvalu.

⁴Hõlmab: ALAT-i, ASAT-i, maksaensüümide ja transaminaaside aktiivsuse suurenemine.

⁵Hõlmab: lööve, erütematoosne lööve, generaliseerunud lööve, makuloosne lööve, makulopapuloosne lööve, papuloosne lööve, sügelev lööve ja vesikulaarne lööve.

⁶Hõlmab: sügelus ja generaliseerunud sügelus.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Muutused laboratoorsetes analüüsides

Fostemsaviiri manustamise järgselt on täheldatud kreatiinfosfokinaasi (KFK) aktiivsuse suurenemist, mis oli peamiselt kerge või mõõdukas. Need muutused olid harva seotud lihaste ja luustiku vaevustega ning neid ei loetud kliiniliselt olulisteks.

Seerumi kreatiniinisalduse kliiniliselt oluline suurenemine on tekkinud eeskätt patsientidel, kellel esinevad neerufunktsiooni halvenemise tuvastatavad riskitegurid, sealhulgas olemasolev neeruhaigus anamnees ja/või samaaegselt kasutatavad ravimid, mis teadaolevalt põhjustavad kreatiniinisalduse suurenemist. Põhjuslik seos fostemsaviiri ja seerumi kreatiniinisalduse suurenemise vahel ei ole tõestatud.

Kreatiniinisalduse, kreatiinfosfokinaasi ja maksaensüümide aktiivsuse asümptomaatiline suurenemine oli peamiselt 1. või 2. astme muutus ega vajanud ravi katkestamist.

Fostemsaviiri manustamise järgselt on täheldatud direkte (konjugeeritud) bilirubiini sisalduse suurenemist. Kliiniliselt olulisi juhte esines harva ja nende tõlgendamist segasid tõsised kaasuvad haigused, mis ei olnud seotud uuringuravimi manustamisega (nt sepsis, kolangiokartsinoom või muud samaaegse viirushepatiidi komplikatsioonid). Ülejäänud teatistes oli direkte bilirubiini sisalduse suurenemine (ilma ikteruseta) tüüpiliselt mööduv, tekkis ilma maksa transaminaaside aktiivsuse suurenemiseta ning taandus fostemsaviiriga ravi jätkamisel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Fostemsaviiri üleannustamise korral spetsiifilist ravi ei ole. Üleannustamise korral on soovitatav jälgida patsienti kõrvaltoimete võimalike nähtude või sümptomite suhtes ja kasutada sobivat sümptomaatilist ravi. Vajaduse korral tuleb rakendada tavapäraseid toetavaid meetmeid, sealhulgas patsiendi elutähtsate näitajate ja kliinilise seisundi jälgimist. Kuna temsaviir seondub ulatuslikult plasmavalkudega, ei ole tõenäoline selle oluline eemaldamine dialüüsi teel.

Edasine ravi lähtub kliinilisest vajadusest või riikliku mürgistuskeskuse (kui on olemas) soovitustest.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Viirusvastased ained süsteemseks kasutamiseks, teised viirusvastased ained. ATC-kood: J05AX29.

Toimemehhanism

Fostemsaviir on olulise viirusvastase toimeta eelravim, mis hüdrolüüsitakse *in vivo* fosfonooksüülmetüülrühma eemaldamise käigus aktiivseks ühendiks temsaviiriks (vt lõik 5.2). Temsaviir seondub otse HIV-1 ümbrise glükoproteiini gp160 alamühikuga gp120 ning inhibeerib selektiivselt viiruse kinnitumist peremeesrakkude pinnale nende CD4 retseptori kaudu, takistades seeläbi viiruse sisenemist rakkudesse ja nende nakatamist.

Farmakodünaamilised toimed

Viirusvastane toime rakukultuuris

Temsaviir avaldas varieeruvat toimet HIV-1 alatüüpidele. Temsaviiri IC₅₀ väärtused jäid vahemikku 0,01...> 2000 nM alatüüpide A, B, B', C, D, F, G ja CRF01_AE kliiniliste isolaatide vastu perifeerse vere mononukleaarsete rakkude kultuuris. Temsaviir ei toiminud HIV-2 vastu. S375H (98%) ja S375M/M426L/M434I (100%) polümorfismi suure sageduse tõttu ei toiminud temsaviir O-grupi ja N-grupi vastu (vt lõik 4.4).

Keskmine IC₅₀ väärtus PhenoSense Entry analüüsis testitud 1337 kliinilise isolaadi paneeli vastu oli 1,73 nM (vahemik 0,018...>5000 nM). Testitud isolaadid olid alatüübid B (n=881), C (n=156), F1 (n=48), A (n=43), BF1 (n=29), BF (n=19), A1 (n=17) and CRF01_AE (n=5). Alatüüp CRF01_AE oli seotud suuremate IC₅₀ väärtustega (5 isolaadil 5-st olid temsaviiri IC₅₀ väärtused > 100 nM).

Olemasolevate andmete põhjal loetakse CRF01_AE loomuomaselt temsaviiri suhtes resistentseks polümorfismide olemasolu tõttu positsioonides S375H ja M475I (vt allpool).

Viirusvastane toime kombinatsioonis teiste viirusvastaste ainetega

In vitro testides temsaviiriga ei täheldatud antagonismi abakaviiri, didanosini, emtritsitabiini, lamivudiini, stavudiini, tenofoviirdisoproksiili, zidovudiini, efavirensi, nevirapiini, atasanaviiri, indinaviiri, lopinaviiri, ritonaviiri, sakvinaaviiri, enfuvirtiidi, maraviroki, ibalizumabi, delavirdiini, rilpiviriini, darunaviiri, dolutegraviiri või raltegraviiriga. Lisaks ei ole sisemise HIV-vastase toimet viirusvastastel ravimitel (entekaviir, ribaviirin) väljendunud toimet temsaviiri aktiivsusele.

Resistentsus in vitro

Laboratoorsete tüvede LAI, NL₄₋₃ või Bal järjestikune ülekanne temsaviiri (TMR) suurenevate kontsentratsioonide puhul 14...49 päeva jooksul viis gp120 asenduste tekkeni positsioonides L116, A204, M426, M434 ja M475. Uuriti TMR-i suhtes selekteerunud asendusi sisaldavate rekombinantsete LAI viiruste fenotüüpe. Lisaks hinnati viiruste fenotüüpe, kus asendused esinesid positsioonis S375, mis tuvastati fostemsaviiri kliiniliste uuringute ravieelsetes proovides. Kliiniliselt olulisteks loetud fenotüübid on toodud allpool tabelis (tabel 3).

Tabel 3: Kliiniliselt olulisi gp120 asendusi sisaldavate rekombinantsete LAI viiruste fenotüübid

Asendused	Kordne muutus vs. metsiku tüübi EC ₅₀	Sagedus 2018 LANL andmebaasis %
Metsik tüüp	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	>10000	0,04
M426L	81	5,33
M426V	3,3	0,31
M434I	11	10,19
M434T	15	0,55
M475I	4,8	8,84
M475L	17	0,09
M475V	9,5	0,12

Märkus: L116 ja A204 asenduste fenotüüp jäeti tabelist välja, sest neid ei loeta kliiniliselt olulisteks.

Temsaviiri toime laboratoorselt loodud CD4-sõltumatute viiruste vastu jäi püsima.

Ristresistentsus

Puudusid tõendid ristresistentsuse kohta teisi retroviirusvastaste ravimite klasse esindavate ravimitega. Temsaviiri metsikut tüüpi toime püsis viiruste vastu, mis olid resistentsete INSTI raltegraviiri, NNRTIde rilpiviriini ja efavirensi, NRTIde abakaviiri, lamivudiini, tenofoviiri ja zidovudiini ning PIde atasanaviiri ja darunaviiri suhtes.

Lisaks säilis abakaviiri, tenofoviiri, efavirensi, rilpiviriini, atasanaviiri, darunaviiri ja raltegraviiri toime kohtsuunatud mutantsete viiruste vastu, mille tundlikkus temsaviirile oli vähenenud (S375M, M426L või M426L pluss M475I).

Temsaviiri ja maraviroki või enfuvirtiidi vahel ristresistentsust ei täheldatud. Temsaviir toimis enfuvirtiidi suhtes resistentsete viiruste vastu. Mõnede CCR5-troopsete, maraviroki suhtes resistentsete viiruste puhul ilmnes vähenenud tundlikkus temsaviiri suhtes, kuid puudus absoluutne korrelatsioon maravirok-resistentsuse ja vähenenud tundlikkuse vahel temsaviiri suhtes. Säilis maraviroki ja enfuvirtiidi toime IIa faasi uuringust (206267) saadud kliiniliste isolaatide vastu, mille

tundlikkus temsaviirile oli vähenenud ja mis sisaldasid S375H, M426L või M426L pluss M475I asendusi.

Temsaviir toimis mitmete ibalizumabi suhtes resistentsete viiruste vastu. Säilis ibalizumabi toime kohtsuunatud mutantsete viiruste vastu, mille tundlikkus temsaviiri suhtes oli vähenenud (S375M, M426L või M426L pluss M475I). Uuringus BRIGHTE tuvastati HIV-1 gp120 E202 harvaesineva ravist tingitud asendusena, mis võib vähendada tundlikkust temsaviiri suhtes ning sõltuvalt isolaadi järjestuse kontekstist viia ka tundlikkuse vähenemiseni ibalizumabi suhtes.

Viroloogiline ravivastus 8. päeval genotüübi ja fenotüübi järgi uuringus BRIGHTE

Suure eelneva ravikoormusega täiskasvanutel läbi viidud III faasi uuringus (BRIGHTE [205888]) hinnati gp120 resistentsega seotud polümorfismide (RAPid) mõju fostemsaviiri funktsionaalse monoterapia suhtes tekkinud ravivastusele 8. päeval. Gp120 RAPide olemasolu põhilistes positsioonides S375, M426, M434 või M475 oli seotud HIV-1 RNA sisalduse väiksema üldise vähenemisega ja väiksema hulga uuritavatega, kes saavutasid HIV-1 RNA vähenemise $>0,5 \log_{10}$, võrreldes uuritavatega, kellel nimetatud positsioonides muutusi ei esinenud (tabel 4).

Tundlikkuse kordne muutus temsaviiri suhtes uuritavatelt skriiningu ajal saadud isolaatides oli väga varieeruv vahemikus 0,06...6651. Skriiningu aegse fostemsaviiri fenotüübi mõju ravivastusele (HIV-1 RNA sisalduse vähenemine $>0,5 \log_{10}$ 8. päeval) hinnati ITT-E populatsioonis (tabel 5). Kuna temsaviiri suuremate IC_{50} väärtuste puhul näib esinevat kliinilise ravivastuse vähenemise tendents, ei prognoosi see ravi alguse muutuja usaldusväärselt efektiivsustulemusi ravikavatsuslikus populatsioonis.

Tabel 4: Viroloogilise ravivastuse kategooria 8. päeval (randomiseeritud kohort) gp120 resistsusega seotud polümorfismide (RAPid) olemasolu järgi ravi alguses – ITT-E populatsioon

	n	Randomiseeritud kohort FTR 600 mg kaks korda ööpäevas (N=203) n (%)			
		Ravivastuse kategooria ^a			Puudub ^b
		> 1,0 log ₁₀	> 0,5...≤ 1,0 log ₁₀	≤ 0,5 log ₁₀	
n	203	93	38	64	8
Järjestatud	194				
Puuduvad gp120 RAPid (eelmäaratletud positsioonides)	106	54 (51)	25 (24)	24 (23)	3 (3)
Eelmäaratletud gp120 RAPid (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 RAPi	8	5 (63)	0	3 (38)	0

a. HIV-1 RNA (log₁₀ koopiat/ml) muutus 1. päevast kuni 8. päevani, n (%)

b. Uuritavad, kellel oli 8. päeva viroloogilise ravivastuse kategooria mittehinnatav 1. päeva või 8. päeva HIV-1 RNA puudumise tõttu, n (%)

Märkus: S375Y ei kuulunud III faasi uuringu analüüsi eelmäaratletud asenduste hulka, kuigi see tuvastati hiljem uudse polümorfismina ja on näidatud, et see vähendab märkimisväärselt LAI isolaadi tundlikkust temsaviiri suhtes *in vitro*.

RAPid = resistsusega seotud polümorfismid

Tabel 5: Viroloogilise ravivastuse kategooria 8. päeval (randomiseeritud kohort) fenotüübi järgi ravi alguses – ITT-E populatsioon

Temsaviiri IC ₅₀ kordse muutuse kategooria ravi alguses	Viroloogiline ravivastus 8. päeval (HIV-1 RNA sisalduse vähenemine >0,5 log ₁₀ 1. päevast kuni 8. päevani) n=203
IC50 FC väärtus teatamata	5/9 (56%)
0...3	96/138 (70%)
>3...10	11/13 (85%)
>10...200	12/23 (52%)
>200	7/20 (35%)

Viirusvastane aktiivsus alatüüp AE vastu

HIV-1 M-grupis oli temsaviiri viirusvastane aktiivsus AE-alatüübi isolaatide vastu oluliselt vähenenud. Rukobiat ei ole soovitatav kasutada HIV-1 M-grupi alatüübi CRF01_AE tüvede poolt põhjustatud infektsioonide raviks. AE-alatüübi viiruste genotüpiseerimisel tuvastati polümorfismid aminohapete positsioonides S375H ja M475I gp120-s, mida on seostatud vähenenud tundlikkusega fostemsaviiri suhtes. AE-alatüüp on valdav alatüüp Kagu-Aasias, kuid mujal seda sageli ei esine.

Kahel uuritaval randomiseeritud kohordis oli skriiningu ajal AE-alatüüp. Üks uuritav (EC_{50} kordne muutus >4747 korda ja gp120 asendused positsioonides S375H ja M475I ravi alguses) ei olnud 8. päeval saavutanud ravivastust fostemsaviiri suhtes. Teine uuritav (EC_{50} kordne muutus 298 korda ja gp120 asendus positsioonis S375N ravi alguses) sai funktsionaalse monoteeraapia käigus platseebot. Mõlemal uuritaval oli HIV RNA < 40 koopiat/ml 96. nädalal fostemsaviiri ja dolutegraviiri sisaldanud optimeeritud foonravi (*optimised background therapy*, OBT) saamise ajal.

Resistentsuse teke in vivo

Uuritavate protsent, kellel tekkis enne 96. nädala analüüsi viroloogilise ravivastuse kadumine, oli randomiseeritud kohordis 25% (69/272) (tabel 6). Kokku 50% viirustest (26/52), mis isoleeriti viroloogilise ravivastuse kaotanud uuritavatelt randomiseeritud kohordis, sisaldasid ravist tingitud gp120 genotüübilisi asendusi neljas põhilises positsioonis (S375, M426, M434 ja M475).

Temsaviiri EC_{50} kordse muutuse mediaan ravivastuse kadumise ajal randomiseeritud uuritavatelt saadud isolaatides, mis sisaldasid ravist tingitud gp120 asendusi positsioonides 375, 426, 434 või 475 ($n = 26$), oli 1755 korda võrreldes 3-kordse muutusega isolaatide puhul, kus puudusid ravist tingitud gp120 asendused nimetatud positsioonides ($n = 26$).

25 uuritava seas randomiseeritud kohordis, kellel tekkis viroloogilise ravivastuse kadumine ja esinesid asendused S375N ja M426L ning (harvem) S375H/M, M434I ja M475I, oli 88%-l (22/25) temsaviiri IC_{50} kordse muutuse suhe > 3-kordne (kordse muutuse suhe on temsaviiri IC_{50} kordne muutus ravi ajal võrreldes ravi algusega).

Genotüübiline või fenotüübiline resistentsus vähemalt ühe OBT ravimi suhtes esines skriiningu ajal kokku 21/69 (30%) viiruse isolaatide puhul, mis saadi randomiseeritud kohordis ravivastuse kaotanud patsientidelt, ning viiruse isolaatide ravist tingitud resistentsus vähemalt ühe OBT ravimi suhtes esines 48%-l (31/64) viroloogilise ravivastuse kadumise juhtudest, mille kohta olid olemas ravi alguse järgsed andmed.

Mitterandomiseeritud kohordis täheldati 96. nädalaks viroloogilise ravivastuse kadumist 51%-l (50/99) (tabel 6). Kui gp120 resistentsusega seotud asendusi sisaldavate viiruste osakaal skriiningu ajal oli sarnane randomiseeritud ja mitterandomiseeritud kohordis, siis ravivastuse kadumise ajal oli ravist tingitud gp120 resistentsusega seotud asendusi sisaldavate viiruse isolaatide osakaal suurem mitterandomiseeritud patsientidel (75% vs. 50%). Temsaviiri EC_{50} kordse muutuse mediaan ravivastuse kadumise ajal mitterandomiseeritud uuritavatelt saadud isolaatides, mis sisaldasid ravist tingitud gp120 asendusi positsioonides 375, 426, 434 või 475 ($n = 33$), oli 4216 korda võrreldes 402-kordse muutusega isolaatide puhul, kus puudusid asendused nimetatud positsioonides ($n = 11$).

32 uuritava seas mitterandomiseeritud kohordis, kellel tekkis viroloogilise ravivastuse kadumine ja esinesid asendused S375N ja M426L ning (harvem) S375H/M, M434I ja M475I, oli 91%-l (29/32) temsaviiri IC_{50} kordse muutuse suhe > 3-kordne.

Genotüübiline või fenotüübiline resistentsus vähemalt ühe OBT ravimi suhtes esines skriiningu ajal kokku 45/50 (90%) viiruste puhul, mis saadi mitterandomiseeritud kohordis ravivastuse kaotanud patsientidelt, ning viiruse isolaatide ravist tingitud resistentsus vähemalt ühe OBT ravimi suhtes esines 55%-l (27/49) viroloogilise ravivastuse kadumise juhtudest, mille kohta olid olemas ravi alguse järgsed andmed.

Tabel 6: Viroloogilise ravivastuse kadumine uuringus BRIGHTE

	Randomiseeritud kohort kokku	Mitterandomiseeritud kohort kokku
Viroloogilise ravivastuse kadumise juhtude arv	69/272 (25%)	50/99 (51%)
Viroloogilise ravivastuse kadumise juhud, mille kohta on olemas ravi alguse gp120 andmed	68/272 (25%)	48/99 (48%)
Ravi alguse EN RAPid	42/68 (62%)	26/48 (54%)
Viroloogilise ravivastuse kadumise juhud, mille kohta on olemas ravi alguse järgsed gp120 andmed	52	44
Mis tahes ravist tingitud EN RAS ^a	26/52 (50%)	33/44 (75%)
Ravist tingitud EN RAS ^b	25/52 (48%)	32/44 (73%)
S375H	1/52 (2%)	2/44 (5%)
S375M	1/52 (2%)	3/44 (7%)
S375N	13/52 (25%)	17/44 (39%)
M426L	17/52 (33%)	21/44 (48%)
M434I	5/52 (10%)	4/44 (9%)
M475I	6/52 (12%)	5/44 (11%)
EN RAS ja temsaviiri IC ₅₀ kordse muutuse suhe >3 korda ^c	22/52 (42%)	29/44 (66%)
Puudub EN RAS ja esineb temsaviiri IC ₅₀ kordse muutuse suhe >3 korda ^c	3/52 (6%)	2/44 (5%)

EN RAPid = ümbrise resistentsusega seotud polümorfismid; EN RAS = ümbrise resistentsusega seotud asendused.

- Asendused positsioonides: S375, M426, M434, M475.
- Asendused: S375H, S375M, S375N, M426L, M434I, M475I.
- Temsaviiri IC₅₀ kordse muutuse suhe >3 korda jääb väljapoole tavapärasest varieeruvusest, mida täheldati PhenoSense Entry analüüsis.

Toime elektrokardiogrammidele

Randomiseeritud platseebo- ja aktiivse kontrolliga topeltpimedas ristuva ülesehitusega põhjalikus QT-uuringus said 60 tervet isikut suukaudselt platseebot, fostemsaviiri ühte annust 200 mg üks kord ööpäevas, fostemsaviiri teist annust 400 mg kaks kord ööpäevas ja moksifloksatsiini annust 400 mg (aktiivne kontrollravim) juhuslikus järjekorras. Fostemsaviiri esimesel annusel 200 mg üks kord ööpäevas ei olnud kliiniliselt olulist toimet QTc-intervallile, kuna maksimaalne keskmine aegsobitatud (2-poolse 90% usaldusvahemiku ülempiir) platseebo järgi kohandatud QTc muutus võrreldes algväärtusega Fridericia korrektsiooni meetodil (QTcF) oli 4,3 (6,3) millisekundit (ms) (madalam kliiniliselt olulisest piirväärtusest 10 ms). Kuid fostemsaviiri teise annuse 400 mg kaks korda ööpäevas manustamine 7 päeva jooksul oli seotud QTc-intervalli kliiniliselt olulise pikenemisega, kuna maksimaalne keskmine aegsobitatud (2-poolse 90% usaldusvahemiku ülempiir) platseebo järgi kohandatud QTcF-intervalli muutus võrreldes algväärtusega oli 11,2 (13,3) ms. Fostemsaviiri 600 mg kaks korda ööpäevas manustamisel tasakaalukontsentratsiooni juures oli temsaviiri keskmine C_{max} ligikaudu 4,2 korda väiksem temsaviiri kontsentratsioonist, mille puhul prognoositakse QTcF-intervalli pikenemist 10 ms (vt kõik 4.4).

Kliiniline efektiivsus

Fostemsaviiri efektiivsus suure eelneva ravikoormusega HIV-infektsiooniga täiskasvanud uuritavatel põhineb III faasi osaliselt randomiseeritud rahvusvahelisest topeltpimedast platseebokontrolliga uuringust BRIGHTE (205888) saadud andmetel, kus osales 371 suure eelneva ravikoormusega HIV-1 infektsiooniga isikut, kellel esines hulgiravimresistentsus. Kõikidel uuritavatel pidi olema viiruskoormus ≥ 400 koopiat/ml ja uuringu alguses resistentsuse, talumatuse, vastunäidustuse või muude ohutuskasutluste tõttu kasutamiseks järele jäänud ≤ 2 retroviirusvastaste ravimite klassi.

Skriiningu ajal oli randomiseeritud kohorti kuuluvatel uuritavatel üks, kuid mitte rohkem kui kaks täielikult toimivat ja kasutatavat retroviirusvastast ravimit, mida võis kombineerida osana efektiivsest foonravist. 272 uuritavat said pimemenetluse teel kas fostemsaviiri 600 mg kaks korda ööpäevas (n=203) või platseebo (n=69) lisaks juba kasutatavale väheneva efektiivsusega raviskeemile funktsionaalse monoteeraapia 8 päeva jooksul. Pärast 8. päeva said randomiseeritud uuritavad avatud ravi fostemsaviiriga 600 mg kaks korda ööpäevas pluss optimeeritud foonravi (OBT). Randomiseeritud kohordist on saadud põhiandmed fostemsaviiri efektiivsuse kohta.

Mitterandomiseeritud kohordis said 99 uuritavat, kelle jaoks ei olnud skriiningu ajal olemas täielikult toimivaid heaks kiidetud retroviirusvastaseid ravimeid, alates 1. päevast avatud ravi fostemsaviiriga 600 mg kaks korda ööpäevas pluss OBT-d. OBT raames oli lubatud uurimisjärgus ravimi(te) kasutamine.

Tabel 7: Demograafiliste ja alg tunnuste kokkuvõte uuringu BRIGHTE ITT-E populatsioonis

	Randomiseeritud kohort			Mitte-randomiseeritud kohort	KOKKU
	Platseebo ^a (N=69)	FTR 600 mg BID (N=203)	Kokku (N=272)	FTR 600 mg BID (N=99)	(N=371)
Sugu, n (%)					
Mehed	57 (83)	143 (70)	200 (74)	89 (90)	289 (78)
Vanus (aastad^b)					
Mediaan	45,0	48,0	48,0	50,0	49,0
≥ 65, n (%)	1(1)	9(4)	10(4)	2(2)	12(3)
Rass, n (%)					
Europiidne rass	48 (70)	137 (67)	185 (68)	74 (75)	259 (70)
HIV-1 RNA algväärtus (log₁₀ koopiat/ml)					
Mediaan	4,6	4,7	4,7	4,3	4,6
CD4+ algväärtus (rakku/mm³)					
Mediaan	100,0	99,0	99,5	41,0	80,0
CD4+ algväärtus (rakku/mm³), n (%)					
< 20	17 (25)	55 (27)	72 (26)	40 (40)	112 (30)
< 200	49 (71)	150 (73)	199 (72)	79 (79)	278 (75)
AIDSi anamnees, n (%)^c					
Jah	61 (88)	170 (84)	231 (85)	89 (90)	320 (86)
HIV-infektsiooni ravi kestus aastates, n (%)					
> 15	40 (58)	142 (69)	182 (67)	80 (81)	262 (70)
Eelnevate retroviirusvastaste raviskeemide arv (sealhulgas praegune väheneva efektiivsusega raviskeem), n (%)					
5 või enam	57 (83)	169 (83)	226 (83)	90 (91)	316 (85)
Täielikult toimivate ravimite arv algses OBT-s, n (%)					
0	1 (1)	15 (7)	16 (6)	80 (81)	96 (26)
1	34 (49)	108 (53)	142 (52)	19 (19) ^d	161 (43)
2	34 (49)	80 (39)	114 (42)	0	114 (31)
Uuritavate arv, kellel on anamneesis B- ja/või C-hepatiidi koinfektsioon					
n (%)	6 (9)	15 (7)	21 (8)	8 (9)	29 (8)

- Platseeborühma randomiseeritud uuritavad said avatud ravi faasis fostemsaviiri 600 mg kaks korda ööpäevas (BID).
- Vanus on tinglik, kui täielikku sünnikuupäeva ei ole antud.
- AIDSi anamnees = jah, kui uuritaval on CD4+ rakkude madalaim tase < 200 rakku/mm³ või kui vastus haigusloo andmekaardil (CRF) olevale küsimusele „Kas uuritaval on AIDS?“ on jaatav.
- N=15 (15%) said ibalizumabi, mis oli uuringu BRIGHTE alguses uurimisjärgus ravim.

Esmase tulemusnäitaja analüüs, mis põhines HIV-1 RNA kohandatud keskmisel vähenemisel 1. päevast kuni 8. päevani randomiseeritud kohordis, näitas fostemsaviiri paremust võrreldes platseeboga (vähenemine vastavalt 0,79 vs. 0,17 log₁₀; p<0,0001, ravikavatsuslik eksponeeritud [ITT-E] populatsioon) (tabel 8).

Tabel 8: Plasma HIV-1 RNA log₁₀ (koopiat/ml) muutus 1. päevast kuni 8. päevani (randomiseeritud kohort) uuringus BRIGHT – ITT-E populatsioon

Randomiseeritud ravi	n	Kohandatud keskmine ^a (95% CI)	Erinevus ^b (95% CI)	p-väärtus ^c
Platseebo	69	-0,166 (-0,326; -0,007)	-	-
Fostemsaviir 600 mg kaks korda ööpäevas	201 ^d	-0,791 (-0,885; -0,698)	-0,625 (-0,810; -0,441)	<0,0001

a. 1. päeva log₁₀ HIV-1 RNA järgi kohandatud keskmine.

b. Erinevus: fostemsaviir – platseebo.

c. Algväärtusega võrreldud viiruse hulga muutuse keskmine väärtus (fostemsaviir = platseebo).

Märkus: p-väärtus dispersiooni homogeensuse Levene'i testist 0,2082.

d. Analüüsi ei kaasatud kahte uuritavat (mõlemad fostemsaviiri rühmas), kelle kohta puudusid 1. päeva HIV-1 RNA väärtused.

8. päeval oli 65%-l (131/203) ja 46%-l (93/203) uuritavatest viiruse hulk võrreldes algväärtusega vähenenud vastavalt > 0,5 log₁₀ koopiat/ml ja > 1 log₁₀ koopiat/ml fostemsaviiri rühmas ning vastavalt 19%-l (13/69) ja 10%-l (7/69) uuritavatest platseeborühmas.

Alarühma analüüsi põhjal saavutasid fostemsaviiriga ravitud randomiseeritud uuritavad, kellel oli HIV-1 RNA algväärtus > 1000 koopiat/ml, 8. päeval viiruse hulga vähenemise mediaani 1,02 log₁₀ koopiat/ml, võrreldes vähenemisega 0,00 log₁₀ koopiat/ml pimemenetluse teel platseebot saanud uuritavatel.

HIV-1 RNA log₁₀ koopiat/ml muutuse mediaan fostemsaviiri funktsionaalse monoterapia 1. päevast kuni 8. päevani oli sarnane B-alatüübi ja mitte-B-alatüübi viirusega (F1, BF1 ja C) uuritavate puhul. Alatüüpide A1 (n=2) ja AE (n=1) puhul täheldati 8. päeval ravivastuse mediaani vähenemist, kuid valimi suurus oli väike (tabel 9).

Tabel 9: HIV-1 RNA (log₁₀ koopiat/ml) muutus 1. päevast kuni 8. päevani ravi alguse HIV alatüübi järgi

Randomiseeritud kohort FTR 600 mg kaks korda ööpäevas (N=203)								
Plasma HIV-1 RNA (log ₁₀ koopiat/ml) muutus 1. päevast kuni 8. päevani								
HIV alatüüp ravi alguses	n	Keskmine	SD	Mediaan	Q1	Q3	Min.	Max.
n	199 ^a	-0,815	0,7164	-0,877	-1,324	-0,317	-2,70	1,25
B	159 ^a	-0,836	0,7173	-0,923	-1,360	-0,321	-2,70	1,25
F1	14	-0,770	0,6478	-0,760	-1,287	-0,417	-1,61	0,28
BF1	10	-0,780	0,5515	-0,873	-1,074	-0,284	-1,75	-0,01
C	6	-0,888	0,6861	-0,823	-1,155	-0,558	-2,02	0,05
A1	2	-0,095	0,3155	-0,095	-0,318	0,128	-0,32	0,13
AE	1	0,473		0,473	0,473	0,473	0,47	0,47
Muu ^b	7	-0,787	1,0674	-1,082	-1,529	-0,034	-2,11	1,16

Märkus: FTR monoterapia viitab funktsionaalsele monoterapiale, kus FTR-i manustatakse väheneva efektiivsusega retroviirusvastase ravi foonil.

a. Uuritavate arv, kelle kohta on olemas nii 1. päeva kui ka 8. päeva andmed

b. Muu hõlmab (n): mitteanalüüsitud/teatamata (1), G (2); rekombinantne viirus/segu (4).

Tabelites 10 ja 11 on toodud ITT-E Snapshot analüüsi viroloogilised tulemused nädalatel 24, 48 ja 96 vastavalt randomiseeritud ja mitterandomiseeritud kohordi kohta.

Tabel 10: Viroloogilised tulemused (HIV-1 RNA < 40 koopiat/ml) nädalatel 24, 48 ja 96 fostemsaviiri (600 mg kaks korda ööpäevas) pluss optimeeritud foonravi kasutamisel (randomiseeritud kohort) uuringus BRIGHT (ITT-E populatsioon, Snapshot algoritm)

	Fostemsaviir 600 mg kaks korda ööpäevas		
	Nädal 24 (N = 272)	Nädal 48 (N = 272)	Nädal 96 (N = 272)
HIV-1 RNA < 40 koopiat/ml	53%	54%	60%
HIV-1 RNA ≥ 40 koopiat/ml	40%	38%	30%
Viiruse hulk vastaval nädalal ei olnud < 40 koopiat/ml	32%	26%	12%
Ravi lõpetamine efektiivsuse puudumise tõttu	<1%	2%	4%
Ravi lõpetamine muudel põhjustel, samal ajal kui viirus ei olnud maha surutud	1%	3%	6%
Retroviirusvastase ravi muutus	6%	7%	8%
Viroloogilised andmed puuduvad	7%	8%	10%
Põhjused			
Uuringu/uuringuravimi kasutamise lõpetamine kõrvaltoime või surma tõttu	4%	5%	6%
Uuringu/uuringuravimi kasutamise lõpetamine muudel põhjustel	2%	3%	3%
Puuduvad vastava nädala andmed, kuid jätkas uuringus	1%	<1%	2%
HIV-1 RNA < 40 koopiat/ml uuringueelsete kaasmuutujate järgi, n/N (%)			
Viiruse hulga algväärtus plasmas (koopiat/ml)			
< 100 000	116 / 192 (60%)	118 / 192 (61%)	124 / 192 (65%)
≥ 100 000	28 / 80 (35%)	28 / 80 (35%)	39 / 80 (49%)
CD4+ algväärtus (rakku/mm³)			
< 20	23 / 72 (32%)	25 / 72 (35%)	33 / 72 (46%)
20...< 50	12 / 25 (48%)	12 / 25 (48%)	14 / 25 (56%)
50...< 200	59 / 102 (58%)	59 / 102 (58%)	62 / 102 (61%)
≥ 200	50 / 73 (68%)	50 / 73 (68%)	54 / 73 (74%)
Täielikult toimivate ja kasutatavate retroviirusvastaste ravimite klasside arv algses OBT-s			
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%)
Ravivastus DTG kui OBT komponendi järgi			
DTG	129/229 (56%)	127/229(55%)	146/229 (64%)
DTG (üks kord ööpäevas)	35/58 (60%)	34/58 (59%)	40/58 (69%)
DTG (kaks korda ööpäevas)	94/171 (55%)	93/171 (54%)	106/171 (62%)
Ilma DTG-ta	15/43 (35%)	19/43 (44%)	17/43 (40%)

Ravivastus DTG ja DRV kui OBT komponendi järgi			
DTG ja DRV	68/117 (58%)	60/117 (51%)	75/117 (64%)
DTG-ga, ilma DRV-ta	61/112 (54%)	67/112 (60%)	71/112 (63%)
Ilma DTG-ta, DRV-ga	5/17 (29%)	8/17 (47%)	8/17 (47%)
Ilma DTG-ta, ilma DRV-ta	10/26 (38%)	11/26 (42%)	9/26 (35%)
Sugu			
Mehed	104 / 200 (52%)	102 / 200 (51%)	118 / 200 (59%)
Naised	40 / 72 (56%)	44 / 72 (61%)	45 / 72 (63%)
Rass			
Europiidne rass	90 / 185 (49%)	92 / 185 (50%)	103 / 185 (56%)
Mustanahalised või afroameeriklased/teised	54 / 87 (62%)	54 / 87 (62%)	60 / 87 (69%)
Vanus (aastad)			
<50	81 / 162 (50%)	81 / 162 (50%)	96 / 162 (59%)
≥50	63 / 110 (57%)	65 / 110 (59%)	67 / 110 (61%)

N = uuritavate arv randomiseeritud kohordis.

OBT = optimeeritud foonravi; DRV = darunaviir; DTG = dolutegraviir

* Hõlmab uuritavaid, kes ei alustanud kunagi OBT-d, kes määrati ekslikult randomiseeritud kohorti või kelle jaoks oli skriiningu ajal olemas üks või enam toimivat retroviirusvastast ravimit, kuid nad ei kasutanud neid osana algsest OBT-st.

Randomiseeritud kohordis saavutas viiruse hulga < 200 HIV-1 RNA koopiat/ml vastavalt 68%, 69% ja 64% uuritavatest nädalatel 24, 48 ja 96. Samadel nädalatel oli uuritavate osakaal viiruse hulgaga < 400 HIV-1 RNA koopiat/ml vastavalt 75%, 70% ja 64% (ITT-E, Snapshot algoritm). CD4+ T-rakkude arvu keskmised muutused võrreldes algväärtusega suurenesid aja jooksul jätkuvalt (st 90 rakku/mm³ 24. nädalal, 139 rakku/mm³ 48. nädalal ja 205 rakku/mm³ 96. nädalal).

Randomiseeritud kohordi alamanalüüsi põhjal oli väikseima CD4+ T-rakkude arvu algväärtusega (< 20 rakku/mm³) uuritavatel CD4+ rakkude arvu suurenemine aja jooksul sarnane suurema CD4+ T-rakkude arvu algväärtusega (> 50, > 100, > 200 rakku/mm³) uuritavatel täheldatuga.

Tabel 11: Viroloogilised tulemused (HIV-1 RNA < 40 koopiat/ml) nädalatel 24, 48 ja 96 fostemsaviiri (600 mg kaks korda ööpäevas) pluss optimeeritud foonravi kasutamisel (mitterandomiseeritud kohort) uuringus BRIGHTE (ITT-E populatsioon, Snapshot algoritm)

	Fostemsaviir 600 mg kaks korda ööpäevas		
	Nädal 24 (N = 99)	Nädal 48 (N = 99)	Nädal 96 (N = 99)
HIV-1 RNA < 40 koopiat/ml	37%	38%	37%
HIV-1 RNA ≥ 40 koopiat/ml	55%	53%	43%
Viiruse hulk vastaval nädalal ei olnud < 40 koopiat/ml	44%	33%	15%
Ravi lõpetamine efektiivsuse puudumise tõttu	0%	2%	3%
Ravi lõpetamine muudel põhjustel, samal ajal kui viirus ei olnud maha surutud	2%	3%	6%
Retroviirusvastase ravi muutus	8%	14%	19%
Viroloogilised andmed puuduvad	8%	9%	19%
Põhjused			
Uuringu/uuringuravimi kasutamise lõpetamine kõrvaltoime või surma tõttu	4%	7%	14%
Uuringu/uuringuravimi kasutamise lõpetamine muudel põhjustel	0%	2%	4%
Puuduvad vastava nädala andmed, kuid jätkas uuringus	4%	0%	1%

Mitterandomiseeritud kohordis (uuritavad, kelle jaoks ei olnud skriiningu ajal olemas täielikult toimivaid ja heaks kiidetud retroviirusvastaseid ravimeid) oli uuritavate osakaal HIV-1 RNA tasemega

< 200 koopiat/ml 42%, 43% ja 39% ning uuritavate osakaal HIV-1 RNA tasemega < 400 koopiat/ml 44%, 44% ja 40% vastavalt nädalatel 24, 48 ja 96 (ITT-E, Snapshot algoritm). CD4+ rakkude arvu keskmised muutused võrreldes algväärtusega suurenesid aja jooksul: 41 rakku/mm³ 24. nädalal, 64 rakku/mm³ 48. nädalal ja 119 rakku/mm³ 96. nädalal.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Rukobiaga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta HIV-infektsiooni korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Temsaviiri farmakokineetika pärast fostemsaviiri manustamist on sarnane tervetel ja HIV-1 infektsiooniga isikutel. HIV-1 infektsiooniga isikutel jäi uuritavate vaheline varieeruvus (%CV) temsaviiri C_{max} ja AUC väärtuste osas plasmas vahemikku 20,5...63% ja C_t osas vahemikku 20...165%. Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal, mis hõlmas terveid isikuid valitud I faasi uuringutest ja HIV-1 infektsiooniga patsiente, oli suukaudse kliirensi ja suukaudse tsentraalse jaotusruumala uuritavate vaheline varieeruvus vastavalt 43% ja 48%.

Imendumine

Fostemsaviir on eelravim, mis metaboliseerub alkaalse fosfataasi vahendusel peensoole limaskestas temsaviiriks ning ei ole suukaudse manustamise järgselt üldiselt plasmas määratav. Aktiivne ühend temsaviir imendub kiiresti; maksimaalse plasmakontsentratsiooni (T_{max}) saabumise aja mediaan on 2 tundi pärast annuse manustamist (tühja kõhuga). Temsaviir imendub kogu peensoole ja umbsoole/alaneva käärsoole proksimaalse osa ulatuses.

Tabelis 12 on toodud fostemsaviiri suukaudsete kaks korda ööpäevas manustatavate 600 mg korduvannuste järgsed farmakokineetilised näitajad HIV-1 infektsiooniga täiskasvanutel.

Tabel 12: Temsaviiri korduvannuste farmakokineetilised näitajad pärast fostemsaviiri 600 mg kaks korda ööpäevas suukaudset manustamist

Farmakokineetilised näitajad	Geomeetriline keskmine (CV%)^a
C_{max} (µg/ml)	1,77 (39,9)
AUC (µg.h/ml)	12,90 (46,4)
C_{12} (µg/ml)	0,478 (81,5)

a. Põhineb populatsiooni farmakokineetilistel analüüsidel koos toiduga või ilma, kombinatsioonis teiste retroviirusevastaste ravimitega.

CV = variatsioonikoeffitsient.

Fostemsaviiri 600 mg üksikannuse suukaudse manustamise järgselt oli temsaviiri absoluutne biosaadavus 26,9%.

Toidu mõju

Standardeine (ligikaudu 423 kcal, rasvasisaldus 36%) ei mõjutanud temsaviiri biosaadavust (AUC), mis suurenes aga 81% suure rasvasisaldusega eine puhul (ligikaudu 985 kcal, rasvasisaldus 60%), ning seda ei loeta kliiniliselt oluliseks. Kalori- ja rasvasisaldusest hoolimata ei mõjutanud toit temsaviiri C_{max} väärtusi plasmas.

Jaotumine

In vivo andmete põhjal on temsaviiri seonduvus inimese plasmavalkudega ligikaudu 88%, millest põhiosa moodustab seondumine inimese seerumi albumiiniga. Temsaviiri jaotusruumala tasakaalukonsentratsiooni juures (Vss) pärast intravenooset manustamist on hinnanguliselt 29,5 l. Kogu ravimiga seotud materjali (radioaktiivsüsiniku) $C_{\max}$ suhe veres/plasmas on ligikaudu 0,74, mis näitab temsaviiri või selle metaboliitide minimaalset seondumist erütrotsüütidega. Temsaviiri vaba fraktsioon plasmas oli tervetel isikutel ligikaudu 12...18%, raske maksakahjustusega isikutel 23%, raske neerukahjustusega isikutel 19% ja HIV-1 infektsiooniga patsientidel 12%.

Biotransformatsioon

In vivo metaboliseerub temsaviir peamiselt esteraaside poolt vahendatud hüdrolyüüsi (36,1% manustatud annusest) ja sekundaarselt CYP3A4 poolt vahendatud oksüdatiivsete radade (21,2% manustatud annusest) kaudu. Teised mitte-CYP3A4 metaboliidid moodustavad 7,2% manustatud annusest. Glükuronidatsioon on vähemtähtis metaboolne rada (< 1% manustatud annusest).

Temsaviir metaboliseerub ulatuslikult, mis seletab fakti, et ainult 3% manustatud annusest eritub inimese uriini ja roojaga. Temsaviir biotransformeeritakse kaheks peamiseks ringlevaks inaktiivseks metaboliidiks, milleks on BMS-646915 (hüdrolyüüsi saadus) ja BMS-930644 (N-alküülimise saadus).

Koostoimed

In vitro ja ravimkoostoimete kohta saadud kliiniliste andmete põhjal ei ole oodata olulisi koostoimeid fostemsaviiri manustamisel koos CYPde, uridiindifosfaadi glükuronosüültransferaaside (UGTd), P-gp, multiresistentsusvalgu (MRP)2, sapisoolade väljavoolu pumba (BSEP), naatriumtaurokolaadi kotransporterpolüpeptiidi (NTCP), OAT1, OAT3, orgaaniliste kationide transporterite (OCT)1 ja OCT2 substraatidega.

In vitro andmete põhjal inhibeerisid temsaviir ja selle kaks metaboliiti (BMS-646915 ja BMS-930644) mitme ravimi ja toksiini ekstrusiooni valku (MATE)1/2K; see koostoime ei ole tõenäoliselt kliiniliselt oluline.

Eritumine

Temsaviiri terminaalne poolväärtusaeg on ligikaudu 11 tundi. Plasma temsaviiri kliirens pärast intravenooset manustamist oli 17,9 l/h ja näiv kliirens (CL/F) pärast suukaudset manustamist oli 66,4 l/h. Pärast ^{14}C -märgistatud fostemsaviiri 300 mg üksikannuse suukaudset manustamist inimese massitasakaalu uuringus leiti vastavalt 51% ja 33% radioaktiivsusest uriinis ja roojas. Selle uuringu piiratud sapikogumise (3...8 tundi pärast annust) põhjal moodustas biliaarne kliirens 5% radioaktiivsest annusest, mis näitab, et osa roojaga eritumisest moodustab eritumine sapiga.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Pärast fostemsaviiri toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettide ühekordset ja korduvat manustamist HIV-1 infektsiooniga isikutele suurenes temsaviiri ekspositsioon plasmas ($C_{\max}$ ja AUC) sproportsionaalselt annusega või veidi rohkem kui proportsionaalselt annusega.

Patsientide erirühmad

Lapsed

Alla 18-aastastel lastel ja noorukitel ei ole temsaviiri farmakokineetikat uuritud.

Eakad

Temsaviiri populatsiooni farmakokineetiline analüüs HIV-1 infektsiooniga täiskasvanutelt saadud andmetega näitas, et vanusel ei ole kliiniliselt olulist mõju temsaviiri ekspositsioonile.

Temsaviiri farmakokineetilisi andmeid üle 65-aastaste isikute kohta on vähesel hulgal. Eakad patsiendid võivad olla tundlikumad ravimi QT-intervalli pikendava toime suhtes (vt lõik 4.4).

Neerukahjustus

Neerukahjustuse mõju temsaviiri ekspositsioonile pärast fostemsaviiri 600 mg üksikannuse manustamist hinnati avatud uuringus, kus osales 30 normaalse neerufunktsiooni, kerge, mõõduka ja raske neerukahjustusega täiskasvanut ja hemodialüüsi saavat lõppstaadiumis neeruhaigusega isikut (n=6 rühma kohta). Kreatiniini kliirensi (CLcr) põhjal ($60 \leq \text{CLcr} \leq 89$ (kerge), $30 \leq \text{CLcr} < 60$ (mõõdukas), $\text{CLcr} < 30$ (raske ja hemodialüüsi vajav lõppstaadiumis neeruhaigus) ml/min) ei olnud neerukahjustusel kliiniliselt olulist mõju (kogu ja seondumata) temsaviiri farmakokineetiliste ekspositsiooni näitajatele ($C_{\max}$ ja AUCd). Keskmise temsaviiri seondumata fraktsioon raske neerukahjustuse rühmas oli ligikaudu 58% suurem võrreldes normaalse neerufunktsiooni rühmaga. Temsaviiri (seondumata fraktsioon) $C_{\max}$ ja AUC regressioonimudeli järgi prognoositud keskmine suurenemine plasmas oli $\leq 15\%$ ja AUCl puhul $\leq 30\%$ kerge, mõõduka ja raske neerukahjustuse rühmas. $C_{\max}$ (seondunud ja seondumata) oli väiksem $C_{\max}$ piirväärtusest, mis on ligikaudu 4,2-kordne suurenemine (7500 ng/ml) temsaviiri ekspositsiooni-ravivastuse suhte põhjal. Temsaviir ei olnud hemodialüüsi käigus hõlpsasti eemaldatav; 4-tunnise hemodialüüsi sessiooni jooksul eemaldati 12,3% manustatud annusest. 4 tundi pärast temsaviiri manustamist alustatud hemodialüüsi seostati kogu temsaviiri $C_{\max}$ väärtuste keskmiselt 46% suurenemise ja AUC väärtuste keskmiselt 11% vähenemisega.

Maksakahjustus

Maksakahjustuse mõju temsaviiri ekspositsioonile pärast fostemsaviiri 600 mg üksikannuse manustamist hinnati avatud uuringus, kus osales 30 täiskasvanut, kellel oli normaalne maksafunktsioon (n=12), kerge (Child-Pugh' skoor A, n=6), mõõdukas (Child-Pugh' skoor B, n=6), ja raske (Child-Pugh' skoor C, n=6) maksakahjustus. Kerge kuni raske maksakahjustusega patsientidel oli ekspositsiooni (nii seondumata kui kogu ravimi $C_{\max}$ ja AUC väärtuste) suurenemine vahemikus 1,2...2,2 korda. Kuid maksakahjustuse poolt kogu ja seondumata temsaviiri $C_{\max}$ väärtustele avaldatava mõju 2-poolse 90% CI ülempiir oli madalam $C_{\max}$ piirväärtustest, on ligikaudu 4,2-kordne suurenemine (7500 ng/ml) temsaviiri ekspositsiooni-ravivastuse suhte põhjal (vt lõik 5.1, „Toime elektrokardiogrammile“).

Sugu

Populatsiooni farmakokineetilised analüüsid ei näidanud soo kliiniliselt olulist mõju temsaviiri ekspositsioonile. 764-st analüüsi kaasatud isikust 216 (28%) olid naised.

Rass

Populatsiooni farmakokineetilised analüüsid ei näidanud rassi kliiniliselt olulist mõju temsaviiri ekspositsioonile.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kartsinogenees ja mutagenees

Fostemsaviir ja temsaviir ei olnud mutageensed ega klastogeensed *in vitro* bakteriaalsetes testides ja imetajarakkude kultuuris ning *in vivo* roti mikrotuumade testis. Fostemsaviir ei olnud kartsinogeenne pikaajalistes uuringutes hiirtel ja rottidel pärast suukaudset kunstlikku manustamist vastavalt kuni 26 ja 100 nädala jooksul.

Reproduktsioonitoksilisus

Rottidel ei mõjutanud temsaviir isaste rottide fertiilsust ekspositsiooni väärtuste puhul, mis olid kuni 125 korda suuremad inimesele soovitatava annuse (RHD) järgsest ekspositsioonist inimestel hoolimata toksilisest toimet munanditele ja munandimanustele. Ebasoodsat mõju emaste loomade fertiilsusele ja varasele tiinusele ei täheldatud ekspositsiooni väärtuste puhul, mis olid kuni 186 korda suuremad RHD

järgsest ekspositsioonist inimestel. Kui embrüo/loote ekspositsiooni demonstreeriti eraldi jaotuvusuuringus tiinetel rottidel, kes said suukaudselt ^{14}C -fostemsaviiri, ei täheldatud sellel liigil toimeid embrüo/loote arengule ekspositsiooni väärtuste puhul, mis olid kuni 200 korda suuremad RHD järgsest ekspositsioonist inimestel. Ka küülikutel ei mõjutanud embrüo/loote arengut ekspositsiooni väärtused, mis olid kuni 30 korda suuremad RHD järgsest ekspositsioonist inimestel. Prenataalsel ja postnataalsel arengut, sh puberteedi saavutamist ja õppimismälu järgastel ei mõjutanud rottidel ekspositsiooni väärtused, mis olid kuni 50 korda suuremad RHD järgsest ekspositsioonist inimestel. Emastel loomadel täheldatud ekspositsioonid, mis olid kuni 130 korda suuremad RHD järgsetest AUC väärtustest inimesel, vähendasid postnataalset elujõulisust, arvatavasti seetõttu, et esines järglaste suurem kokkupuude temsaviiriga imetamise kaudu. Temsaviiri leidub lakteerivate rottide piimas ja imetamise kaudu ravimiga kokku puutunud rotipoegade veres.

Korduvtoksilisus

Fostemsaviiri on hinnatud korduvtoksilisuse uuringutes rottidel (kuni 26 nädalat) ja koertel (kuni 39 nädalat). Kardiovaskulaarse telemeetria uuringud näitasid, et nii fostemsaviir kui temsaviir pikendasid koertel minimaalselt QT-intervalli (ligikaudu 8...18 ms) temsaviiri plasmakontsentratsioonide puhul, mis olid $> 2 \times$ suuremad RHD järgsetest $C_{\max}$ väärtustest. Põhilisteks leidudeks olid munandite kahjustus (seemnetorukeste epiteeli degeneratsioon, seemnerakkude liikuvuse vähenemine ja seemnerakkude morfoloogilised muutused), neerukahjustus (uriini pH vähenemine, neerutorukeste laienemine, neerude kaalu ja uriinimahu suurenemine), neerupealiste kahjustus (angiektaasia, näärmete suuruse ja kaalu suurenemine) ja maksakahjustus (sapipigmendi ladestused maksajuhades ja pigment lipofustsiini ladestused Kupfferi rakkudes). Neid leide täheldati üksnes rottidel (süsteemse ekspositsiooni väärtuste puhul, mis olid ≥ 30 korda suuremad 600 mg kaks korda ööpäevas manustamisel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist inimestel AUC põhjal), välja arvatud maksakahjustus, mida kirjeldati koertel (≥ 3 korda suuremate ekspositsiooni väärtuste puhul). Enamik neist leidudest olid kestusest sõltuvad ja ravi lõpetamise järgselt pöörduvad.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum

Hüdroksüpropüültselluloos
Hüpromelloos
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Magneesiumstearaat

Tableti kate

Polü(vinüülalkohol)
Titaandioksiid (E171)
Makrogool 3350
Talk
Kollane raudoksiid (E172)
Punane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Valged suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudelid, mis on suletud polüpropüleenist lastekindla korgiga ja mille suue on kaetud induktsioonkuumutusega suletud polüetüleenkattega. Igas pakendis on üks või kolm pudelit, iga pudel sisaldab 60 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1518/001

EU/1/20/1518/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 04. veebruar 2021

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Rukobia 600 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
fostemsaviir

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab fostemsaviirtrometamiini koguses, mis vastab 600 mg fostemsaviirile.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett
60 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti

180 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti (3 pudelit 60 tabletiga)

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE
--

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

rukobia

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI SILT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Rukobia 600 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
fostemsaviir

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab fostemsaviirtrometamiini koguses, mis vastab 600 mg fostemsaviirile.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

60 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

ViiV Healthcare BV

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1518/001

EU/1/20/1518/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Rukobia 600 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad tabletid fostemsaviir

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Rukobia ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Rukobia võtmist
3. Kuidas Rukobiat võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Rukobiat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Rukobia ja milleks seda kasutatakse

Rukobia sisaldab fostemsaviiri ja on sellist tüüpi HIV (retroviirusvastane) ravim, mida nimetatakse *kinnitumise inhibiitoriks (attachment inhibitor, AI)*. Ravim kinnitub viiruse külge ja takistab selle sisenemist vererakkudesse.

Rukobiat kasutatakse koos teiste retroviirusvastaste ravimitega (*kombinatsioonravi*) HIV-nakkuse raviks täiskasvanutel, kelle puhul on ravivõimalused piiratud (teised retroviirusvastased ravimid ei ole piisavalt tõhusa toimega või ei ole sobivad).

Rukobia ei ravi HIV-nakkusest terveks; see vähendab viiruse hulka organismis ja hoiab selle madalal tasemel. Kuna HIV põhjustab CD4-rakkude arvu vähenemist organismis, suurendab HIV hoidmine madalal tasemel ka CD4-rakkude arvu veres. CD4-rakud on sellist tüüpi vere valgelibled, mis aitavad organismil nakkuse vastu võidelda.

2. Mida on vaja teada enne Rukobia võtmist

Rukobiat ei tohi võtta

- kui olete **fostemsaviiri** või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline**.
- kui te võtate mõnda järgmistest ravimitest:
 - **karbamasepiin** või **fenütoiin** (kasutatakse **epilepsia** raviks ja krampihoogude vältimiseks);
 - **mitotaan** (erinevate **vähivormide** ravim);
 - **ensalutamiid** (eesnäärmevähi ravim);
 - **rifampitsiin** (teatud **bakteriaalsete infektsioonide**, näiteks **tuberkuloosi** ravim);
 - **liht-naistepuna** (*Hypericum perforatum*) (taimne depressiooniravim) sisaldavad ravimid.

➔ **Kui arvate, et midagi eespool loetletust kehtib teie kohta, siis ärge võtke Rukobiat enne, kui olete nõu pidanud oma arstiga.**

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Pöörake tähelepanu olulistele sümptomitele

Mõnedel HIV-nakkuse vastaseid ravimeid võtvatel inimestel võivad tekkida muud seisundid, mis võivad olla tõsised. Nendeks on:

- infektsioonid ja põletik;
- liigesevalu, -jäikus ja luuprobleemid.

Te peate teadma, millised on olulised nähud ja sümptomid, millele tuleb Rukobia võtmise ajal tähelepanu pöörata.

➔ Vt käesoleva infolehe lõik 4.

Enne kui võtate Rukobiat, peab arst olema teadlik sellest

- kui teil on või on olnud **probleeme südamega** või kui te märkate südametegevuse ebatavalisi muutusi (näiteks liiga kiire või aeglane südame löögisagedus). Rukobia võib mõjutada südamerütmi.
- kui teil on või on olnud **maksahaigus**, kaasa arvatud B- või C-hepatiit.

➔ Kui see kehtib teie kohta, **pidage nõu oma arstiga**. Te võite ravi ajal vajada täiendavat kontrolli, kaasa arvatud vereanalüüse.

Te vajate regulaarseid vereanalüüse

Rukobia võtmise käigus teeb arst teile regulaarselt vereanalüüse, et mõõta HIV hulka teie veres ja kontrollida kõrvaltoimete suhtes. Rohkem teavet nende kõrvaltoimete kohta on toodud käesoleva infolehe **lõigus 4**.

Olge regulaarselt kontaktis oma arstiga

Rukobia aitab haigust kontrolli all hoida, kuid ei ravi HIV-nakkusest terveks. Te peate seda võtma iga päev, et vältida haiguse süvenemist. Kuna Rukobia ei ravi HIV-nakkusest terveks, võivad teil endiselt tekkida muud HIV-nakkusega seotud infektsioonid ja haigused.

➔ **Olge regulaarselt kontaktis oma arstiga ja ärge lõpetage Rukobia võtmist**, kui arst ei ole seda soovitanud.

Lapsed ja noorukid

Rukobiat ei soovitata kasutada alla 18-aastastel inimestel, sest seda ei ole antud vanuserühmas uuritud.

Muud ravimid ja Rukobia

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete edaspidi kasutada mis tahes muid ravimeid.

Rukobiat ei tohi võtta koos teatud teiste ravimitega

Ärge võtke Rukobiat, kui te võtate mõnda järgmistest ravimitest:

- **karbamasepiin** või **fenütoiin**, mida kasutatakse **epilepsia** raviks ja krampihoogude vältimiseks;
- **mitotaan**, mida kasutatakse erinevate **vähivormide** raviks;
- **ensalutamiid**, mida kasutatakse **eesnäärmevähi** raviks;
- **rifampitsiin**, mida kasutatakse teatud **bakteriaalsete infektsioonide**, näiteks **tuberkuloosi** raviks;
- **liht-naistepuna** (*Hypericum perforatum*) (taimne ravim) sisaldavad preparaadid.

Seda ravimit ei ole soovitatav kasutada koos Rukobiaga:

- elbasviir/grasopreviir, mida kasutatakse **C-hepatiidi nakkuse** raviks.

➔ **Öelge oma arstile või apteekrile**, kui teid ravitakse selle ravimiga.

Mõned ravimid võivad mõjutada Rukobia toimet

Või võivad suurendada kõrvaltoimete tekke tõenäosust. Rukobia võib samuti mõjutada mõnede teiste ravimite toimet.

Öelge oma arstile, kui te võtate mõnda järgnevalt loetletud ravimitest:

- amiodaroon, disopüramiid, ibutiliid, prokaiinamiid, kinidiin või sotalool, mida kasutatakse **südamehaiguste** raviks;
- **statiinid** (atorvastatiin, fluvastatiin, pitavastatiin, rosuvastatiin või simvastatiin), mida kasutatakse **kolesteroolisisalduse vähendamiseks**;
- etüüülöstradiool, mis sisaldub **rasestumisvastastes vahendites**;
- tenofoviiralafenamiid, mis on **viirusvastane ravim**.

➔ **Öelge oma arstile või apteekrile**, kui te võtate mõnda neist ravimitest. Arst võib otsustada, et ta kohandab teie annust või et te vajate täiendavat kontrolli.

Rasedus

Kui te olete **rase, arvate end olevat rase** või **kavatsete rasestuda, ärge võtke Rukobiat** ilma arstiga nõu pidamata. **Teie arst** arutab teiega Rukobia rasedusaegsest kasutamisest saadavat kasu ja riski teie lapsele.

Imetamine

HIV-positiivsed naised **ei tohi** last rinnaga toita, sest HIV-nakkus võib lapsele rinnapiimaga edasi kanduda.

Ei ole teada, kas Rukobia koostisosad võivad erituda rinnapiima ja kahjustada teie last.

Kui te imetate või kavatsete imetada, **pidage otsekohe nõu** oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Rukobia võib põhjustada pearinglust ja muid tähelepanuvõimet mõjutavaid kõrvaltoimeid.

Ärge juhtige autot ega töötage masinatega, kui te ei ole kindel, kuidas ravim teile mõjub.

3. Kuidas Rukobiat võtta

Võtke Rukobiat alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

- Rukobia **tavaline annus** on üks 600 mg tablett kaks korda ööpäevas.
- **Rukobia tuleb neelata tervelt** koos vähese vedelikuga. **Tablette ei tohi närida, purustada ega poolitada** – kui te seda teete, kaasneb sellega oht, et ravim vabaneb teie organismis liiga kiiresti.
- Rukobiat võib võtta **koos toiduga või ilma**.

Kui te võtate Rukobiat rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate liiga palju Rukobia tablette, **võtke ühendust oma arsti või apteekriga**. Võimalusel näidake neile Rukobia pakendit.

Kui te unustate Rukobiat võtta

Võtke ravim sisse niipea, kui meelde tuleb. Ent kui on juba käes järgmise annuse võtmise aeg, jätke unustatud annus võtmata ja jätkake ravimi võtmist tavapärastel aegadel. **Ärge võtke kahekordset**

annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Kui te ei ole kindel, mida teha, **küsi nõu oma arstilt või apteekrilt**.

Kui te lõpetate Rukobia võtmise

Ärge lõpetage Rukobia võtmist ilma arstiga nõu pidamata.

HIV-nakkuse kontrolli all hoidmiseks ja haiguse süvenemise peatamiseks tuleb ravimit võtta senikaua, kui arst soovib. Ärge lõpetage ravi, kui arst ei ole seda soovitanud.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki, **seega on väga tähtis rääkida arstile kõigist tervisliku seisundi muutustest**.

Infektsiooni- ja põletikunähtused esineb sageli (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st)
Kaugelearenenud HIV-nakkusega (AIDS) inimestel on nõrk immuunsüsteem ja neil võivad suurema tõenäosusega tekkida tõsised infektsioonid (*oportunistlikud infektsioonid*). Pärast ravi alustamist muutub immuunsüsteem tugevamaks ja organism hakkab infektsioonide vastu võitlema.

Tekkida võivad infektsiooni- ja põletikunähtused, mida põhjustavad kas:

- vanad „varjatud“ infektsioonid, mis uuesti ägenevad, kui organism nende vastu võitleb;
- või immuunsüsteemi ekslik rünnak organismi tervete kudede vastu (*autoimmuunhäired*).

Autoimmuunhäirete sümptomid võivad tekkida mitu kuud pärast HIV-nakkuse ravi alustamist.

Sümptomid võivad olla järgmised:

- **lihasnõrkus** ja/või **-valu**;
- **liigesevalu** või **-turse**;
- **nõrkus**, mis saab alguse kätest ja jalgadest ning liigub edasi kehatüve poole;
- **südamepekslemine** või **värinad**;
- **ülemäärane rahutus ja liikumine** (*hüperaktiivsus*).

Kui teil tekivad ükskõik millised infektsiooni- ja põletikunähtused või kui te märkate mõnda ülalloetletud sümptomitest:

➔ **Rääkige sellest kohe oma arstile.** Ärge võtke ilma arstiga nõu pidamata mingeid infektsioonivastaseid ravimeid.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10st):

- iiveldus;
- kõhulahtisus;
- oksendamine;
- kõhuvalu;
- peavalu;
- lööve.

➔ Kui teil tekib mõni kõrvaltoime, **rääkige sellest oma arstile.**

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st):

- seedehäire (*düspepsia*);
- energiapuudus (*väsimus*);
- EKG-l nähtavad südame rütmihäired (*QT-intervalli pikenemine*);
- lihasevalu (*müalgia*);
- unisus (*somnolentsus*);

- peeringlus;
 - maitsehäire (*dysgeusia*);
 - kõhugaasid;
 - unetus (*insomnia*);
 - sügelus (*pruurius*).
- ➔ Kui teil tekib mõni kõrvaltoime, **rääkige sellest oma arstile.**

Mõned kõrvaltoimed võivad ilmned ainult vereanalüüsides ja need ei pruugi tekkida kohe pärast Rukobiaga ravi alustamist.

Sageli esinevad kõrvaltoimed, mida näitavad vereanalüüsid:

- lihasensüümide (kreatiinfosfokinaasi) aktiivsuse suurenemine (lihaskahjustuse näitaja);
- kreatiniinisalduse suurenemine (kreatiniin näitab, kui hästi neerud töötavad);
- maksaensüümide (transaminaaside) aktiivsuse suurenemine (maksakahjustuse näitaja).

Muud kõrvaltoimed, mida näitavad vereanalüüsid

Osadel inimestel on ilmnenu ka muid kõrvaltoimeid, kuid nende täpne esinemissagedus on teadmata:

- bilirubiini (maksas toodetava aine) sisalduse suurenemine veres.

Liigesevalu, -jäikus ja luuprobleemid

Mõnedel HIV kombinatsioonravi saavatel patsientidel areneb luuhaigus nimega *osteonekroos*. See on luukoe surm, mille põhjuseks on luu vähenenud verevarustus. See haigus võib suurema tõenäosusega tekkida patsientidel:

- kui nad on kombinatsioonravi saanud pikka aega;
- kui nad võtavad samaaegselt põletikuvastaseid ravimeid, mida nimetatakse kortikosteroidideks;
- kui nad tarvitavad alkoholi;
- kui nende immuunsüsteem on väga nõrk;
- kui nad on ülekaalulised.

Osteonekroosi sümptomid on:

- liigesjäikus;
- liigesevalud (eriti puusas, põlves või õlas);
- liikumisraskused.

Kui te märkate mõnda neist sümptomitest:

➔ **Rääkige oma arstiga.**

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Rukobiat säilitada

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage Rukobiat pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja pudelil pärast EXP.

See ravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Rukobia sisaldab

- Toimeaine on fostemsaviir. Üks tablett sisaldab fostemsaviirtrometamiini koguses, mis vastab 600 mg fostemsaviirile.
- Teised koostisosad hüdroksüpropüülselluloos, hüpromelloos, kolloidne veevaba ränidioksiid, magneesiumstearaat, polü(vinüülalkohol), titaandioksiid (E171), makrogool 3350, talk, kollane raudoksiid (R172), punane raudoksiid (E172).

Kuidas Rukobia välja näeb ja pakendi sisu

Rukobia 600 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid on beežid ovaalsed kaksikkumerad tabletid, mille pikkus on ligikaudu 19 mm, laius 10 mm ja paksus 8 mm ning mille ühele küljele on märgitud kood „SV 1V7“.

Üks pakend sisaldab ühte või kolme pudelit, igas pudelis on 60 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla Eestis saadaval.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

Nederland

ViiV Healthcare BV

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

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

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

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

Sverige

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

Infoleht on viimati uuendatud {KK.AAAA}.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.