Folleto de Información al Profesional
RUKOBIA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 600 mg
FOSTEMSAVIR

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA
Comprimidos ovalados, biconvexos, recubiertos, de color beige, que pueden tener un ligero olor (como a vinagre), con 'SV 1V7' grabado en una cara.
Cada Comprimido recubierto contiene 600 mg de fostemsavir (como fostemsavir trometamina).

INFORMACIÓN CLÍNICA
Indicaciones
Rukobia, en combinación con otros antirretrovirales, está indicado para el tratamiento de adultos infectados por el virus de inmunodeficiencia humana 1 (VIH-1) multirresistente para quienes, de otro modo, no es posible establecer un tratamiento antirretroviral supresor
(*ver Estudios Clínicos*).

Dosificación y Administración

Forma farmacéutica*:* Comprimidos **recubiertos** de liberación prologada.
La terapia se debe iniciar por parte de un médico con experiencia en el tratamiento de la infección por el VIH.
RUKOBIA se puede tomar con o sin alimentos.
Los comprimidos de *RUKOBIA* se deben tragar enteros, no se deben masticar, triturar o dividir.

Método de Administración
Adultos
La dosis recomendada de *RUKOBIA* es de 600 mg por vía oral dos veces al día.

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

Adolescentes y Niños
RUKOBIA no se recomienda en niños menores de 18 años de edad debido a una falta de datos de seguridad y eficacia.

Edad avanzada
Existen datos limitados disponibles acerca del uso de *RUKOBIA* en pacientes de 65 años y mayores. Sin embargo, no existe evidencia de que los pacientes de edad avanzada requieran una dosis diferente a la de los pacientes adultos más jóvenes (*ver Farmacocinética - Poblaciones Especiales de Pacientes*).

Insuficiencia renal
No se requiere un ajuste de la dosis de *RUKOBIA* para los pacientes con insuficiencia renal y para aquellos en hemodiálisis (*ver Farmacocinética - Poblaciones Especiales de Pacientes*).

Insuficiencia hepática
No se requiere un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática (*ver Farmacocinética - Poblaciones Especiales de Pacientes*).

Contraindicaciones
RUKOBIA se contraindica en los pacientes que han demostrado hipersensibilidad al fostemsavir o a cualquier componente de las formulaciones de *RUKOBIA*.
RUKOBIA se contraindica en combinación con inductores potentes del CYP3A incluyendo, pero no limitado a: carbamazepina, fenitoína (anticonvulsivos), mitotano (antineoplásico), enzalutamida (inhibidor del receptor de

andrógenos), rifampicina (antimicobacteriano) y la hierba de San Juan (*Hypercurium perforatum,* suplemento herbolario) (*ver Interacciones*).

Advertencias y Precauciones

Síndrome de Reconstitución Inmune

En los pacientes infectados con el VIH con deficiencia inmune severa en el momento del inicio de la terapia antirretroviral (TAR), puede surgir una reacción inflamatoria a las infecciones oportunistas asintomáticas o residuales y causar condiciones clínicas serias o el agravamiento de los síntomas. Típicamente, dichas reacciones han sido observadas dentro de las primeras semanas o meses del inicio de la TAR. Los ejemplos relevantes son la retinitis por el citomegalovirus, las infecciones micobacterianas generalizadas y/o focales y la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii*). Cualquier síntoma inflamatorio se debe evaluar sin demora y el tratamiento se debe iniciar cuando sea necesario. También ha sido reportado que ocurren trastornos autoinmunes (tal como la enfermedad de Graves, **hepatitis autoinmune,** la polimiositis y el síndrome de Guillain-Barré) en el contexto de la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo de inicio es más variable y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento y algunas veces puede ser una presentación atípica.

Prolongación del QTc

En los participantes sanos del estudio, ha sido demostrado que una dosis supraterapéutica de *RUKOBIA* (2.400 mg dos veces al día) prolonga significativamente el intervalo QTc del electrocardiograma (*ver Farmacología Clínica*). *RUKOBIA* se debe usar con precaución en los pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT, cuando se administra de forma conjunta con un medicamento con un riesgo conocido de Torsade de Pointes (por ejemplo, amiodarona, disopiramida, dofetilida, ibutilida, procainamida, quinidina o sotalol) o en los pacientes con una enfermedad cardiaca preexistente relevante. Los pacientes de edad avanzada pueden ser más susceptibles a la prolongación del intervalo QT inducida por medicamentos.

Pacientes con infección conjunta con el Virus de Hepatitis B o C

Se recomienda el monitoreo de las enzimas hepáticas en los pacientes con infección con hepatitis B y/o C. Se debe aplicar diligencia particular para iniciar o mantener una terapia efectiva contra la hepatitis B (refiriéndose a las guías de tratamiento) al iniciar la terapia con el *RUKOBIA* en los pacientes coinfectados con VIH-hepatitis B. **Los pacientes con hepatitis B o C crónica y con tratamiento antirretroviral combinado tienen un mayor riesgo de sufrir reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales.**

Infecciones oportunistas

Los pacientes que reciben el *RUKOBIA* o cualquier otra terapia antirretroviral aún pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección con el VIH. Por lo tanto, los pacientes deben permanecer bajo una estrecha observación clínica por parte de médicos con experiencia en el tratamiento de estas enfermedades asociadas con el VIH.

Transmisión de la infección

Si bien ha sido demostrado que la supresión viral efectiva con la terapia antirretroviral reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Las precauciones para prevenir la transmisión se deben tomar de acuerdo con las guías nacionales.

Osteonecrosis

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

Rango restringido de actividad antiviral

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

Dentro del Grupo M del VIH-1, existe una actividad antiviral considerablemente reducida frente al virus CRF01_AE. Los datos disponibles indican que este subtipo tiene una resistencia natural a temsavir. Se

recomienda no utilizar Rukobia para tratar infecciones debidas a cepas del subtipo CRF01_AE del Grupo M del VIH-1.

Interacciones farmacológicas
Se debe tener precaución con la administración conjunta de medicamentos (recetados y sin prescripción) que puedan cambiar la exposición a temsavir, la fracción activa de fostemsavir o con medicamentos cuya exposición pueda cambiar con el temsavir (ver Contraindicaciones e Interacciones). El incremento en la exposición a temsavir puede incrementar el riesgo de prolongación del intervalo QTc (ver Advertencias y Precauciones, y Farmacología Clínica).
No se recomienda la administración conjunta de fostemsavir con elbasvir/grazoprevir, ya que el aumento de las concentraciones de grazoprevir puede aumentar el riesgo de elevaciones de ALT (ver Interacciones).
Se recomiendan modificaciones de la dosis y/o una titulación cuidadosa de la dosis para ciertas estatinas que son sustratos de OATP1B1/3 o de la BCRP (rosuvastatina, atorvastatina, pitavastatina, simvastatina y fluvastatina) cuando se administran conjuntamente con *RUKOBIA* (*ver Interacciones*).
Cuando se administró conjuntamente *RUKOBIA* con anticonceptivos orales, el temsavir incrementó las concentraciones de etinilestradiol y se recomendó precaución particularmente en los pacientes con factores de riesgo adicionales para eventos tromboembólicos. Las dosis de las terapias basadas en estrógenos, incluyendo los anticonceptivos orales, no deben contener más de 30 µg de etinilestradiol por día en los pacientes que reciben *RUKOBIA* (*ver Interacciones*).
Cuando se administra fostemsavir junto con tenofovir alafenamida (TAF), se espera que temsavir aumente las concentraciones plasmáticas de TAF mediante la inhibición de OATP1B1/3 y/o BCRP.
Cuando se administra junto con fostemsavir la dosis recomendada de TAF es de 10 mg

Interacciones
Efecto de fostemsavir en la Farmacocinética de Otros Agentes
No se esperan interacciones significativas cuando se administra conjuntamente *RUKOBIA* con sustratos del citocromo P_{450} (CYP), de las uridina difosfato glucuronosil transferasas (UGT), de la glucoproteína P (P-gp), de la proteína de resistencia a múltiples medicamentos (MRP) 2, de la bomba exportadora de sales biliares (BSEP), del polipéptido cotransportador de taurocolato de sodio (NTCP), de los transportadores de aniones orgánicos (OAT)1, OAT3 y de los transportadores de cationes orgánicos (OCT)1 y OCT2, con base en los datos in vitro y clínicos de interacción farmacológica.
In vitro, el temsavir no fue un inhibidor clínicamente relevante de otros transportadores, de enzimas principales del CYP o de las UGT (IC_{50}> 40 µM). Además, el temsavir no indujo las enzimas del CYP *in vitro*.
In vitro, temsavir inhibió a los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP)1B1 y OATP1B3 (IC_{50} = 32 y 16 µM, respectivamente). Además, el temsavir y sus dos metabolitos (BMS-646915 y BMS-930644) inhibieron la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) (IC_{50} = 12, 35 y 3.5 a 6.3 µM, respectivamente). Con base en estos datos, se espera que el temsavir afecte la farmacocinética de los medicamentos que son sustratos del OATP1B1/3 o de la BCRP (por ejemplo, rosuvastatina, atorvastatina, simvastatina, pitavastatina y fluvastatina). Por lo tanto, se recomiendan modificaciones de la dosis y/o una titulación cuidadosa de la dosis para ciertas estatinas.
Con base en los datos *in vitro*, el temsavir y sus dos metabolitos (BMS 930644 y BMS-646915) inhibieron la proteína de extrusión de múltiples medicamentos y toxinas (MATE)1/2K. Sin embargo, es poco probable que esta interacción sea de significancia clínica.
BMS-930644, un metabolito de temsavir, inhibió el CYP3A4, la BCRP, el MATE2K y el OCT1 con valores de IC_{50} <10 µM. Sin embargo, como las concentraciones circulantes del BMS-930644 son bajas [$C_{máx}$ de temsavir aproximadamente de 458 ng/mL (~1 µM) con 600 mg de *RUKOBIA* dos veces al día], son poco probables las interacciones clínicamente significativas.

Efecto de Otros Agentes en la Farmacocinética de Temsavir
El temsavir es un sustrato de la P-gp y de la BCRP, pero no del OATP1B1 o del OATP1B3. Su biotransformación a dos metabolitos circulantes, BMS 646915 y BMS-930644, está mediada por esterasas no identificadas (36,1%) y por la enzima CYP3A4 (21,2%), respectivamente. Las exposiciones de temsavir pueden estar influenciadas por los moduladores de la actividad del CYP3A4, de la P-gp y/o de la BCRP. Sin embargo, debido a la vía primaria del metabolismo de la esterasa, se espera que los efectos sean menores que los de los sustratos metabolizados primariamente por parte del CYP3A4. Cuando se administró conjuntamente *RUKOBIA* con un fuerte inductor del CYP3A, rifampicina, se observó una reducción significativa en las concentraciones plasmáticas de temsavir.

También pueden ocurrir disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de temsavir cuando se administra conjuntamente *RUKOBIA* con otros fuertes inductores del CYP3A y puede resultar en una pérdida de la respuesta virológica (*ver Contraindicaciones*).
RUKOBIA se puede administrar de forma conjunta con fuertes inhibidores del CYP3A4, de la BCRP y/o de la Pgp (por ejemplo, claritromicina, itraconazol, posaconazol y voriconazol) sin un ajuste de la dosis, con base en los resultados de los estudios clínicos de interacción farmacológica con cobicistat y ritonavir.

Las interacciones farmacológicas seleccionadas se presentan en la Tabla 1. Las recomendaciones se basan ya sea en los estudios de interacción farmacológica o en las interacciones predichas debido a la magnitud esperada de la interacción y/o al potencial de eventos adversos serios o de pérdida de la eficacia.

Tabla 1 Interacciones farmacológicas

Clase del Medicamento Concomitante: Nombre del Medicamento	**Efecto en la Concentración de temsavir o del Medicamento Concomitante**	**Comentario Clínico**
Agentes Antivirales del VIH-1		
Inhibidor de entrada: Maraviroc (MVC)	Temsavir ↔ $C_{máx}$ ↑ 13% AUC ↑ 10% Cτ ↓ 10% MVC ↔ AUC ↑ 25% $C_{máx}$ ↑ 1% Cτ ↑ 37%	No es necesario un ajuste de la dosis de ningún medicamento.
Inhibidor de la Integrasa: Raltegravir (RAL)	Temsavir ↔* RAL ↔*	No es necesario un ajuste de la dosis de ningún medicamento.
Inhibidor de la Transcriptasa reversa No análogo de los Nucleósidos: Efavirenz (EFV)	Temsavir ↓	Esta interacción no ha sido estudiada. Se espera que el efavirenz disminuya las concentraciones plasmáticas de temsavir sin un efecto clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de la dosis.
Inhibidor de la Transcriptasa reversa No análogo de los Nucleósidos: Etravirina (ETR) sin inhibidores potenciados de la proteasa	Temsavir ↓ AUC ↓ 50% $C_{máx}$ ↓ 48% Cτ ↓ 52% ETR ↔	La etravirina disminuyó las concentraciones plasmáticas de temsavir. Como esta disminución no fue clínicamente relevante, no es necesario un ajuste de la dosis de ningún medicamento.
Inhibidor de la Transcriptasa reversa No Análogo de los Nucleósidos: Nevirapina (NVP)	Temsavir ↓	Esta interacción no ha sido estudiada. Se espera que la nevirapina disminuya las concentraciones plasmáticas de temsavir sin un efecto clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de la dosis.
Inhibidor de la Análogo de los Nucleósidos: Tenofovir (TDF)	Temsavir ↔ AUC ↔ $C_{máx}$ ↓ 1% Cτ ↑ 13% TDF ↑ AUC ↑ 19% $C_{máx}$ ↑ 18% Cτ ↑ 28%	No es necesario un ajuste de la dosis de ningún medicamento.

Inhibidor de la Transcriptasa reversa Análogo de los Nucleósidos: Tenofovir alafenamida (TAF)	TAF ↑	Esta interacción no ha sido estudiada. Se espera que el temsavir incremente las concentraciones plasmáticas del tenofovir alafenamida sin un efecto clínicamente relevante. Consulte la información de prescripción completa para los medicamentos que contienen TAF cuando se administran conjuntamente.
Potenciador Farmacocinético: Cobicistat (COBI)	Temsavir ↑ AUC ↑ 93% $C_{máx}$ ↑ 71% Cτ ↑ 136%	El cobicistat incrementó las concentraciones plasmáticas de temsavir sin un efecto clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de la dosis.
Potenciador Farmacocinético: Ritonavir	Temsavir ↑ AUC ↑ 45% $C_{máx}$ ↑ 53% Cτ ↑ 44% RTV ↔	El ritonavir incrementó las concentraciones plasmáticas de temsavir sin un efecto clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de la dosis.
Inhibidor de la Proteasa: Atazanavir (ATV)/ritonavir (RTV)	Temsavir ↑ AUC ↑ 54% $C_{máx}$ ↑ 68% Cτ ↑ 57% ATV ↔ RTV ↔	El atazanavir/ritonavir incrementó las concentraciones de temsavir sin un efecto clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de la dosis de ningún medicamento.
Inhibidor de la Proteasa: Darunavir (DRV)/cobicistat	Temsavir ↑ AUC ↑ 97% $C_{máx}$ ↑ 79% Cτ ↑ 124%	El darunavir/cobicistat incrementó las concentraciones plasmáticas de temsavir sin un efecto clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de la dosis.
Inhibidor de la Proteasa: Darunavir (DRV)/ritonavir	Temsavir ↑ AUC ↑ 63% $C_{máx}$ ↑ 52% Cτ ↑ 88% DRV ↔ AUC ↓ 6% $C_{máx}$ ↓ 2% Cτ ↓ 5% RTV ↔ AUC ↑ 15% $C_{máx}$ ↔ Cτ ↑ 19%	El darunavir/ritonavir incrementó las concentraciones plasmáticas de temsavir sin un efecto clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de la dosis para ningún medicamento cuando se administran conjuntamente.
Inhibidor de la Proteasa: Darunavir (DRV)/ritonavir + Etravirina	Temsavir ↑ AUC ↑ 34% $C_{máx}$ ↑ 53% Cτ ↑ 33% Darunavir ↓ AUC ↓ 6% $C_{máx}$ ↓ 5% Cτ ↓ 12% Ritonavir ↑ AUC ↑ 9%	El darunavir/ritonavir administrado conjuntamente con la etravirina incrementó las concentraciones plasmáticas de temsavir sin un impacto clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de la dosis para ningún medicamento cuando se administra conjuntamente.

	$C_{máx}$ ↑ 14% Cτ ↑ 7% Etravirina ↔ AUC ↑ 28% $C_{máx}$ ↑ 18% Cτ ↑ 28%	
Otros Agentes		
Buprenorfina/naloxona	Buprenorfina ↔ AUC ↑ 30% $C_{máx}$ ↑ 24% Norbuprenorfina ↔ AUC ↑ 39% $C_{máx}$ ↑ 24%	No es necesario un ajuste de la dosis.
Metadona	Metadona ↔ R-Metadona AUC ↑ 13% $C_{máx}$ ↑ 15% S-Metadona AUC ↑ 15% $C_{máx}$ ↑ 15%	No es necesario un ajuste de la dosis.
Antagonistas del Receptor H_2: Famotidina	Temsavir ↔ AUC ↑ 4% $C_{máx}$ ↑ 1% Cτ ↓ 10%	No es necesario un ajuste de la dosis cuando se combina con medicamentos que disminuyen el pH gástrico.
Anticonceptivos orales: Etinilestradiol (EE)	EE ↑ AUC ↑ 39% $C_{máx}$ ↑ 40%	El etinilestradiol no debe exceder los 30 µg diariamente. Se recomienda precaución particularmente en los pacientes con factores de riesgo adicionales para eventos tromboembólicos (*ver Advertencias y Precauciones*).
Acetato de Noretindrona (NE)	NE ↔ AUC ↑ 8% $C_{máx}$ ↑ 8%	No es necesario un ajuste de la dosis.
Rifabutina	Temsavir ↓ AUC ↓ 30% $C_{máx}$ ↓ 27% Cτ ↓ 41%	La rifabutina disminuyó las concentraciones plasmáticas de temsavir sin un efecto clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de la dosis.
Rifabutina + Ritonavir	Temsavir ↑ AUC ↑ 66% $C_{máx}$ ↑ 50% Cτ ↑ 158%	La rifabutina administrada conjuntamente con el ritonavir incrementó las concentraciones plasmáticas de temsavir sin un efecto clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de la dosis.
Rifampicina	Temsavir ↓ AUC ↓ 82% $C_{máx}$ ↓ 76%	Puede llevar a la pérdida de la respuesta virológica a *RUKOBIA* debido a disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de temsavir causadas por una fuerte inducción del CYP3A. Por lo tanto, el uso concomitante de *RUKOBIA* y de la rifampicina está contraindicado. Aunque no estudiado, el uso concomitante de *RUKOBIA* y de otros fuertes inductores del CYP3A4 está contraindicado. Estos incluyen pero no se limitan a: carbamazepina, fenitoína (anticonvulsivos); mitotano (antineoplásico); enzalutamida (inhibidor del receptor de

		andrógenos); hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*, suplemento herbolario).
Inhibidores de la HMG Co-A Reductasa: Rosuvastatina Atorvastatina Pitavastatina Fluvastatina Simvastatina	Rosuvastatina ↑ AUC ↑ 69% $C_{máx}$ ↑ 78%	La administración conjunta de *RUKOBIA* incrementa las concentraciones plasmáticas de la rosuvastatina causadas por OATP1B1/3 y/o la inhibición de la BCRP por parte de temsavir. Use la dosis inicial más baja posible de la rosuvastatina con un monitoreo cuidadoso. Aunque no estudiado, use la dosis inicial más baja posible de otras estatinas que son sustratos del OATP1B1/3 y/o de la BCRP con un monitoreo cuidadoso de los eventos adversos asociados al inhibidor de la HMG-CoA reductasa.
Pravastatina	Pravastatina ↑	Aunque no se ha estudiado, no se esperan incrementos clínicamente relevantes en las concentraciones plasmáticas de la pravastatina ya que no es un sustrato de la BCRP. No se anticipa un ajuste de la dosis.
Antivirales de Acción Directa contra el Virus de la Hepatitis C (HCV DAA): Elbasvir/Grazoprevir	Grazoprevir ↑	Esta interacción no ha sido estudiada. El temsavir puede incrementar las concentraciones plasmáticas del grazoprevir a un grado clínicamente relevante causado por la inhibición del OATP1B1/3 por parte de temsavir. La administración conjunta de RUKOBIA con elbasvir/grazoprevir no está recomendada ya que el incremento en las concentraciones del grazoprevir puede incrementar el riesgo de elevaciones de la ALT.
Sofosbuvir Ledipasvir Velpatasvir Voxilaprevir Ombitasvir Paritaprevir Dasabuvir Glecaprevir Pibrentasvir Daclatasvir	HCV DAA ↑	Aunque no estudiado, el temsavir puede incrementar las concentraciones plasmáticas de otros HCV DAA sin un efecto clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de la dosis.

Abreviaturas: ↑ = Incrementa; ↓ =disminuye; ↔ = sin cambio significativo; AUC=área bajo la curva de la concentración versus el tiempo; C_{max}=concentración máxima observada, C_{τ}=concentración al final del intervalo de dosificación.
* = Usando comparaciones de estudios cruzados con datos farmacocinéticos históricos.

Medicamentos que prolongan el intervalo QT
No se dispone de información sobre las posibilidades de una interacción farmacodinámica entre fostemsavir y medicamentos que prolongan el intervalo QTc del ECG. Sin embargo, en base a un estudio de sujetos sanos en el que una dosis supraterapéutica de fostemsavir prolongó el intervalo QTC, fostemsavir debe utilizarse con precaución cuando se administra junto con un medicamento con un riesgo conocido de Torsade de Pointes

Fertilidad, Embarazo y Lactancia
Fertilidad
No existen datos de los efectos de *RUKOBIA* en la fertilidad humana masculina o femenina. Los estudios en animales indican que no hay efectos de *RUKOBIA* en la fertilidad masculina o femenina con dosis clínicamente relevantes (*ver Información preclínica*).

Embarazo

No existen estudios adecuados y bien controlados de *RUKOBIA* en mujeres embarazadas. Se desconoce el efecto de *RUKOBIA* en el embarazo humano.

Los estudios en animales indican que no hay efectos de fostemsavir en el desarrollo embrio-fetal con exposiciones clínicamente relevantes. El fostemsavir se asoció con hallazgos de toxicidad en el desarrollo en estudios de reproducción en animales con exposiciones sustancialmente más altas que la dosis terapéutica en presencia de toxicidad materna. Se demostró que el temsavir atraviesa la placenta en un estudio de distribución en animales después de la administración con fostemsavir radioetiquetado (*ver Información preclínica*).

RUKOBIA se debe usar durante el embarazo sólo si el beneficio esperado justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Los expertos en salud recomiendan que cuando sea posible, las mujeres infectadas con el VIH no amamanten a sus bebés con el objeto de evitar la transmisión del VIH. En entornos donde la alimentación con fórmula no es factible, se deben seguir las guías oficiales locales de lactancia y tratamiento cuando se considere la lactancia materna durante la terapia antirretroviral.

Se espera que el temsavir se secrete en la leche humana según los datos en animales, aunque esto no ha sido confirmado en los humanos. El fostemsavir se asoció con una disminución en la supervivencia de las crías durante el período máximo de lactancia en un estudio en animales con exposiciones sustancialmente más altas que para la dosis terapéutica (*ver Información preclínica*). Por lo tanto, se recomienda que cuando sea posible, las mujeres infectadas con el VIH no deben amamantar mientras reciben *RUKOBIA*.

Efectos sobre la capacidad conducir y operar maquinaria

No se han realizado estudios para investigar el efecto de *RUKOBIA* sobre la habilidad para conducir u operar maquinaria. **Se debe informar a los pacientes de que se ha notificado cefalea, mareo y somnolencia durante el tratamiento con fostemsavir.** Se debe tener en cuenta el estado clínico del paciente y el perfil de eventos adversos de *RUKOBIA* al considerar la capacidad del paciente para conducir u operar maquinaria.

Reacciones Adversas

Datos de Estudio clínico

Un total de 620 sujetos infectados con el VIH-1 recibieron al menos una dosis de *RUKOBIA* como parte de un estudio clínico controlado.

La seguridad y la tolerabilidad de la dosis recomendada de *RUKOBIA* se evaluaron en un estudio en Fase III, parcialmente aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (BRIGHTE [205888]) realizado en 371 sujetos adultos con varios tratamientos antirretrovirales previos (*ver Estudios Clínicos*). En la Cohorte Aleatorizada, 272 sujetos recibieron de forma ciega 600 mg de *RUKOBIA* dos veces al día (n = 203) o placebo (n = 69), además de su régimen actual en falla, durante 8 días de monoterapia funcional. Después del Día 8, los sujetos aleatorizados recibieron 600 mg de *RUKOBIA* de manera abierta dos veces al día, más una terapia de fondo optimizada (OBT). En la Cohorte No Aleatorizada, 99 sujetos recibieron 600 mg de *RUKOBIA* de manera abierta dos veces al día, más una OBT desde el Día 1 en adelante.

Las reacciones adversas a los medicamentos (RAM) identificadas en el estudio clínico en Fase III, que incluyó un total de 370 sujetos que recibieron al menos 1 dosis de 600 mg de *RUKOBIA* dos veces al día, se enumeran a continuación según la clase-órgano-sistema de MedDRA y por frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy común (≥1/10), común (≥1/100 y <1/10), poco común (≥1/1.000 y <1/100), rara (≥1/10.000 y <1/1.000) y muy rara (<1/10.000), incluyendo reportes aislados. Para muchas de las reacciones adversas a los medicamentos enumeradas, no está claro si se relacionan con *RUKOBIA* o con otros medicamentos usados en el tratamiento de la infección por el VIH o si son el resultado del proceso patológico subyacente.

Tabla 2 Reacciones Adversas con *RUKOBIA*

Sistema	Frecuencia	Reacciones Adversas
Trastornos del sistema inmune	Común	Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune[1] (*ver Advertencias y Precauciones*)
Trastornos psiquiátricos	Común	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Muy común	Cefalea
		Mareo, neuropatía periférica,[2] somnolencia, disgeusia
Trastornos cardiacos	Común	Electrocardiograma con QT prolongado[3] (*ver Advertencias y Precauciones*)
Trastornos gastrointestinales	Muy común	Diarrea, náusea, dolor abdominal,[4] vómito
	Común	Dispepsia
Trastornos hepatobiliares	Común	Transaminasas incrementadas[5,6]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy común	Erupción[7]
	Común	Prurito[8]
Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conectivo	Común	Mialgia
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Común	Fatiga, astenia
Investigaciones	Común	Creatinina en sangre incrementada[6], Creatin fosfoquinasa incrementada[6]

[1] Incluye Respuesta Inflamatoria de Reconstitución Inmune del Sistema Nervioso Central y Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune.
[2] Incluye neuropatía periférica y neuropatía sensorial periférica.
[3] Con base en el número de sujetos que cumplieron con los criterios de discontinuación del QTc; todos los reportes fueron asintomáticos.
[4] Incluye molestia abdominal, dolor abdominal y dolor abdominal superior.
[5] Incluye incremento de la ALT, incremento de la AST, incremento de las enzimas hepáticas e incremento de las transaminasas.
[6] Las elevaciones asintomáticas de la creatinina, creatin fosfoquinasa y enzimas hepáticas fueron principalmente de grado 1 o 2 y no requirieron la interrupción del tratamiento.
[7] Incluye erupción, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculo-papular, erupción papular, erupción prurítica y erupción vesicular.
[8] Incluye prurito y prurito generalizado.

Cambios en las pruebas químicas de laboratorio

Se observaron incrementos en la creatin fosfoquinasa (CPK) después del tratamiento con *RUKOBIA*, que fueron principalmente leves o moderados. Estos cambios rara vez se asociaron con quejas musculoesqueléticas y no se consideran clínicamente relevantes.

Los incrementos clínicamente relevantes en la creatinina sérica han ocurrido principalmente en pacientes con factores de riesgo identificables de función renal reducida, incluyendo antecedentes médicos preexistentes de enfermedad renal y/o medicamentos concomitantes que se sabe que causan incrementos en la creatinina. No se ha establecido una asociación causal entre *RUKOBIA* y la elevación de la creatinina sérica.

Se han observado incrementos en la bilirrubina directa (conjugada) después del tratamiento con *RUKOBIA*. Los casos de significancia clínica fueron poco comunes y se confundieron por la presencia de eventos comórbidos serios intercurrentes no relacionados con la dosificación del medicamento del estudio (por ejemplo, sepsis, colangiocarcinoma u otras complicaciones de la co-infección por hepatitis viral). En los reportes restantes, las elevaciones en la bilirrubina directa (sin ictericia clínica) fueron típicamente transitorias, ocurrieron sin incrementos en las transaminasas hepáticas y se resolvieron con la administración continua de *RUKOBIA*. *In vitro*, el temsavir y sus metabolitos inhiben OATP1B1 y OATP1B3; dos transportadores bien reconocidos de la bilirrubina directa e indirecta (no conjugada) (*ver Interacciones*). *RUKOBIA* puede contribuir a elevaciones en la bilirrubina cuando se administra de forma conjunta con otros medicamentos que se sabe que causan hiperbilirrubinemia o cuando se dosifica en pacientes con enfermedad hepática o en quienes de otro modo tienen una actividad reducida de las proteínas de transporte hepático, incluyendo los pacientes con infección por el VIH.

Sobredosis
Síntomas y signos
Actualmente existe una experiencia limitada de sobredosis con *RUKOBIA*.

Tratamiento
No existe un tratamiento específico para la sobredosis con *RUKOBIA*. Si ocurre una sobredosis, el paciente se debe tratar a manera de apoyo con un monitoreo apropiado según sea necesario. Dado que el temsavir se une altamente a las proteínas plasmáticas, es poco probable que se elimine significativamente mediante diálisis.
El manejo adicional debe ser según lo indicado clínicamente o según lo recomiende el centro nacional de intoxicaciones, cuando esté disponible.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS
Farmacodinamia
Código ATC
Grupo farmacoterapéutico: Antiviral de uso sistémico, Otros antivirales.
Código ATC: J05AX29

Mecanismo de acción
El fostemsavir es un profármaco sin actividad bioquímica o antiviral significativa que se hidroliza en la fracción activa, el temsavir, tras la escisión de un grupo fosfono-oximetilo *in vivo*. El temsavir se une directamente a la subunidad gp120 dentro de la glucoproteína gp160 de la envoltura del VIH-1 e inhibe selectivamente la interacción entre el virus y los receptores CD4 celulares, evitando así la entrada viral y la infección de las células huésped. El temsavir inhibió la unión de CD4 soluble a la gp120 inmovilizada en la superficie con una IC_{50} de 14 a 30 nM usando un ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA).

Efectos farmacodinámicos
Actividad Antiviral en Cultivo Celular
El temsavir mostró una potente actividad antiviral contra ocho de las nueve cepas trópicas de laboratorio CCR5- y CXCR4- del VIH-1 subtipo B, con valores de EC_{50} que oscilan de 0.4 y 58 nM. Sólo la cepa trópica CXCR4 VIH-1 RF mostró una susceptibilidad reducida a temsavir (EC_{50}> 2,000 nM).
En un estudio, se examinó un total de 103 aislados clínicos para determinar la susceptibilidad a temsavir usando PBMC como la célula huésped. Estos virus abarcaban múltiples subtipos del Grupo M, incluyendo A, B, B ', C, D, F, CRF01_AE y G. Además, se evaluó la susceptibilidad a temsavir de 2 virus del Grupo O y 1 virus del VIH-2. La cohorte contenía principalmente virus trópicos CCR5, pero también hubo algunas cepas trópicas CXCR4 y trópicas duales. Para la mayoría de los subtipos, el temsavir mostró una actividad potente pero variable independientemente del tropismo. Sin embargo, los nueve virus examinados del subtipo CRF01_AE, tanto virus examinados del Grupo O como un virus VIH-2 mostraron una susceptibilidad reducida a temsavir en la concentración más alta evaluada.
En otro estudio, ha sido examinado un total de 1.337 aislados hasta la fecha en el Estudio de Entrada PhenoSense. Estos incluyen virus de todos los sujetos en los estudios en Fase IIa (206267), Fase IIb (205889) y Fase III (205888), además de otras muestras obtenidas de muestras de plasma de individuos infectados. Un total de 881 de estas muestras fueron del subtipo B, 156 muestras del subtipo C, 43 muestras del subtipo A, 17 muestras del subtipo A1, 48 muestras del subtipo F1, 29 muestras del subtipo BF1 y 19 muestras del subtipo BF de individuos infectados. Además, hubo 5 muestras CRF01_AE: cuatro de estas muestras mostraron valores de IC_{50} por encima de la concentración máxima de los ensayos usados (100 nM o 10 µM), mientras que una muestra mostró una IC_{50} de ~222 nM. De todos los aislados evaluados, el 53,8% y el 80,1% presentaron IC_{50} <1 nM y <10 nM, respectivamente, para todos los subtipos. Cada uno de los subtipos mostró intervalos amplios de susceptibilidad a temsavir. Para los virus del subtipo B, las IC_{50} oscilaron de pM bajo a >10 µM. Los otros subtipos tuvieron rangos similares. La media geométrica de las IC_{50} osciló de 1,15 nM para el virus del subtipo B a 34,91 nM para el subtipo BF1. Estos resultados demuestran que existe un amplio rango de susceptibilidad intrínseca a temsavir en las envolturas pre-tratamiento dentro de la población.

Actividad Antiviral en Combinación con Otros Agentes Antivirales
Ningún medicamento con una actividad anti-VIH inherente fue antagónico con el temsavir (las evaluaciones *in vitro* se llevaron a cabo en combinación con abacavir, didanosina, zalcitabina, emtricitabina, lamivudina,

estavudina, tenofovir disoproxil fumarato, zidovudina, efavirenz, nevirapina, amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, enfuvirtida, maraviroc, ibalizumab, delavirdina, rilpivirina, darunavir, dolutegravir o raltegravir). Además, los antivirales sin una actividad anti-VIH inherente (entecavir, ribavirina) no tienen un efecto aparente en la actividad de temsavir.

Efecto del Suero Humano y Proteínas Séricas
Los estudios *in vitro* no mostraron un efecto sérico significativo. La infección de las células PM1 o MT-2 con las cepas de laboratorio VIH-1 LAI y VIH-1 NL4-3 demostró que la presencia de 40% de suero humano disminuía la potencia anti-VIH de temsavir en 1,5-2,1 veces.

Resistencia in vitro
Las variantes del VIH-1 con susceptibilidad reducida a temsavir se seleccionaron en un cultivo celular después del pase de los virus NL4-3, LAI y BaL en una línea de células T. Los aminoácidos emergentes en la gp120 que redujeron la susceptibilidad se identificaron e incluyeron L116P/Q, A204D, M426L, M434I y M475I (las sustituciones S375I/N se identificaron con base en los datos *in vivo* con un inhibidor de unión relacionado).
Los virus recombinantes con sustitución única se diseñaron en el entorno viral del VIH-1 LAI y los recombinantes resultantes se examinaron contra el temsavir. La sustitución M426L se asoció con una disminución de 81 veces en la sensibilidad de temsavir para el virus recombinante, mientras que un cambio en M434I o M475I mostró un efecto moderado en la sensibilidad al inhibidor (disminución de 11 y 4,8 veces, respectivamente). Otras dos sustituciones de aminoácidos, L116P y A204D, localizadas de manera distal al bolsillo de unión al CD4 de la gp120, confirieron altos niveles de resistencia a temsavir en un entorno LAI (disminución > 340 veces). Sin embargo, ambos aminoácidos se conservan estrictamente dentro de los genes clínicos de la envoltura y estos polimorfismos específicos en estas posiciones no han sido observados clínicamente durante el tratamiento con *RUKOBIA*.
El temsavir se mantuvo activo contra los virus independientes de CD4 derivados de laboratorio. Por lo tanto, es poco probable que el tratamiento con *RUKOBIA* promueva resistencia a temsavir a través de la generación de virus independientes de CD4.
No hubo evidencia de resistencia cruzada a otros ARV incluyendo otros inhibidores de la entrada del VIH-1. El temsavir retuvo la actividad original contra los virus resistentes al tenofovir, abacavir, zidovudina, lamivudina, rilpivirina, atazanavir, darunavir y raltegravir y todos los virus resistentes a ibalizumab y enfuvirtida conservaron la susceptibilidad completa a temsavir. Aunque algunos virus trópicos CCR5, resistentes a maraviroc mostraron resistencia cruzada a temsavir, no hubo una correlación absoluta. Además, maraviroc, ibalizumab y enfuvirtida retuvieron la actividad contra mutantes dirigidos al sitio con una susceptibilidad reducida a temsavir, o contra las envolturas clínicas que tuvieron una baja sensibilidad basal a temsavir y contenían sustituciones de S375H, M426L o M426L más M475I.

Resistencia in vivo
Los resultados del estudio en Fase III (BRIGHTE [205888]) en sujetos adultos altamente experimentados al tratamiento demostraron que, en general, la respuesta virológica en el Día 8 y en los puntos de tiempo subsecuentes (Semanas 24, 48 y 96) en la Cohorte Aleatorizada no se predijo de forma confiable mediante el valor de cambio de veces de la IC_{50} basal de temsavir o mediante la presencia de una sustitución en la gp160 de interés.
Un FC > 100 veces de la IC_{50} de temsavir se asoció con una mediana de cambio en el ARN del VIH-1 desde el Día 1 hasta el Día 8 de <0,5 log10 c/mL. De manera similar, la presencia en la basal de sustituciones predefinidas en la gp160, identificadas como potencialmente importantes para determinar la susceptibilidad fenotípica a temsavir (S375H/I/M/N/T, M426L/P, M434I/K y M475I), se asoció con una menor disminución en el ARN del VIH-1. Sin embargo, el incremento del FC de la IC_{50} basal de temsavir o la presencia de sustituciones predefinidas en la gp160, no impidió que los sujetos alcanzaran una respuesta > 1 log10 c/mL en el Día 8. De hecho, 8 de 21 (38%) sujetos con un FC de la IC_{50} > 100 veces alcanzaron una respuesta en el Día 8 > 0,5 log10 c/mL y 7/21 (33%) de los sujetos alcanzaron una disminución > 1 log10 c/mL en la carga viral. Los sujetos sin sustituciones predefinidas en la gp160 presentes en la basal alcanzaron una mediana de cambio en el ARN del VIH-1 de -1,032 log10 c/mL en el Día 8, en comparación con el cambio de -0,652 log_{10} c/mL en la carga viral en sujetos con sustituciones presentes predefinidas en la gp160. Las sustituciones en la gp160 basales más asociadas con la respuesta <0,5 log10 c/mL en el Día 8 fueron S375H/M/N y M426L.
Con la adición de una terapia de fondo optimizada, el incremento del FC de la IC_{50} basal de temsavir o la presencia de sustituciones predefinidas en la gp160, no influyeron en la durabilidad de la respuesta (ARN del VIH-1 <40

c/mL) hasta la Semana 96. Estos resultados demuestran que la respuesta al fostemsavir, según lo determinan los factores virológicos basales, es altamente dependiente del contexto.
El porcentaje de sujetos aleatorizados que experimentaron un fallo virológico definido por protocolo (PDVF) fue del 11% (31/272) hasta la Semana 24, del 18% (49/272) hasta la Semana 48 y del 23% (63/272) hasta la Semana 96. Los criterios para el PDVF fueron los siguientes: ARN del VIH-1 confirmado, o el último disponible antes de la interrupción, ≥400 c/mL en cualquier momento después de una supresión anterior confirmada a <400 c/mL o confirmado, o el último disponible, con un incremento > 1 log10 c/mL en el ARN del VIH-1 en cualquier momento por encima del nivel del nadir cuando el nadir es ≥40 c/mL (antes de la Semana 24); ARN del VIH-1 confirmado o el último disponible, ≥400 c/mL (en o después de la Semana 24). En la población con PDVF hasta la Semana 96, el 48% (24/50) de los sujetos aleatorizados evaluables tuvo sustituciones genotípicas de interés en la gp160 emergentes al tratamiento. Con mayor frecuencia, hubo surgimiento de M426L (32%), S375N (26%), M475I (12%) y M434I (10%). La mediana de incremento en el FC de la IC_{50} de temsavir entre los sujetos aleatorizados que cumplieron con los criterios de PDVF fue de 1,67 veces; el 37% (19/51) de los sujetos evaluables tuvo un FC de la IC_{50} de temsavir ≤10 veces y el 49% (25/51) tuvo un FC de la IC_{50} de temsavir ≤100 veces en el momento del fallo virológico, indicando que una proporción de sujetos probablemente retuvo la susceptibilidad fenotípica a temsavir, a pesar de cumplir con los criterios de fallo virológico (FC de la IC_{50} de temsavir se normaliza a 1 nM de un virus de referencia y por lo tanto es aproximadamente igual a la IC_{50} de temsavir expresada en nM). Aproximadamente el 30% (17/63) de los sujetos aleatorizados que cumplieron con los criterios de PDVF subsecuentemente fueron capaces de alcanzar una supresión virológica de <40 c/mL.
Sólo hubo dos sujetos con virus subtipo AE en la revisión en la Cohorte Aleatorizada. Un sujeto (FC de la IC_{50} > 4747 veces y sustituciones en la gp160 en S375H y M475I en la basal) no respondió a *RUKOBIA* en el Día 8. Un segundo sujeto (FC de la IC_{50} de 298 veces y sustitución en la gp160 en S375N en la basal) recibió placebo durante la monoterapia funcional. Ambos sujetos se suprimieron virológicamente en la Semana 96, mientras recibían *RUKOBIA* más terapia de fondo optimizada.

Efectos en el Electrocardiograma
En un estudio QT completo, aleatorizado, controlado con placebo y con control activo, doble ciego, cruzado, 60 sujetos sanos recibieron la administración oral de placebo, fostemsavir 1.200 mg una vez al día, fostemsavir 2.400 mg dos veces al día y moxifloxacino 400 mg (control activo) en una secuencia aleatoria. fostemsavir administrado en 1.200 mg una vez al día no tuvo un efecto clínicamente significativo en el intervalo QTc ya que la media máxima del cambio de QTc ajustado con placebo coincidente en el tiempo (límite de confianza superior del 90% bilateral) desde la basal con base en el método de corrección de Fridericia (QTcF) fue de 4,3 (6,3) milisegundos (por debajo del umbral clínicamente importante de 10 milisegundos). Sin embargo, fostemsavir administrado en 2.400 mg dos veces al día durante 7 días se asoció con una prolongación clínicamente significativa del intervalo QTc ya que la media máxima (límite de confianza superior del 90% bilateral) para el cambio ajustado al placebo desde la basal en el intervalo QTcF fue de 11,2 (13,3) milisegundos. La administración en el estado estable de 600 mg de fostemsavir dos veces al día resultó en una $C_{máx}$ media de temsavir aproximadamente 4,2 veces más baja que la concentración de temsavir prevista para incrementar el intervalo QTcF 10 milisegundos (*ver Advertencias y Precauciones)*.

Farmacocinética
La farmacocinética de temsavir después de la administración de fostemsavir es similar entre los sujetos saludables e infectados con VIH. La variabilidad entre sujetos (% CV) de la $C_{máx}$ plasmática y del AUC de temsavir osciló de 22 a 50% y la C_{τ} de 50 a 127% en los estudios en Fase I en sujetos saludables. La magnitud de la variabilidad fue similar en los sujetos infectados con VIH (el % CV de la $C_{máx}$ y del AUC de temsavir en plasma osciló de 20,5 a 63% y la C_{τ} de 20 a 165%). La variabilidad entre los sujetos en la depuración oral y el volumen de distribución oral central estimado a partir del análisis farmacocinético de la población de sujetos saludables de los estudios seleccionados en Fase I y los pacientes infectados con VIH-1, fue del 43% y 48%, respectivamente.

Absorción
El fostemsavir es un profármaco altamente soluble que se metaboliza a temsavir mediante la fosfatasa alcalina en la superficie luminal del intestino delgado y generalmente no es detectable en el plasma después de la administración oral. La fracción activa, el temsavir, se absorbe fácilmente con una mediana de tiempo hasta las concentraciones plasmáticas máximas ($T_{máx}$) de 2 horas posteriores a la dosis (en ayuno). Después de la administración oral, los incrementos de la exposición plasmática de temsavir (C_{max} y AUC) parecieron

proporcionales a la dosis o ligeramente mayores que proporcionales a la dosis, en el rango de 600 mg a 1.800 mg de fostemsavir. El temsavir se absorbe a través del intestino delgado y el ciego/colon proximal ascendente.
En la Tabla 3 se muestran los parámetros farmacocinéticos que siguen a las dosis múltiples por vía oral de 600 mg de *RUKOBIA* dos veces al día en sujetos adultos saludables e infectados por VIH-1 altamente experimentados al tratamiento.

Tabla 3 Parámetros Farmacocinéticos de Dosis Múltiples de temsavir después de la administración por vía oral de 600 mg de *RUKOBIA* dos veces al día

Media del Parámetro (CV%)	Sujetos sanos ~~saludables~~[a]	Sujetos infectados con el VIH-1 altamente experimentados al Tratamiento[b]
$C_{máx}$ (μg/mL)	1,64 (45)	1,77 (39,9)
AUC (μg.h~~r~~/mL)	9,70 (42)	12,90 (46,4)
C_{12} (μg/mL)	0,312 (45)	0,478 (81,5)

a. Con una comida estándar.
b. Con base en los análisis farmacocinéticos poblacionales con o sin alimentos, en combinación con otros medicamentos antirretrovirales.
CV = Coeficiente de Variación.

La biodisponibilidad absoluta de temsavir fue del 26,9% después de la administración por vía oral de una dosis única de 600 mg de *RUKOBIA*.

Efecto del Alimento
RUKOBIA se puede administrar con o sin alimentos. La biodisponibilidad de temsavir (AUC) no se afecta por una comida estándar (aproximadamente 423 kcal, 36% de grasa), pero se incrementó un 81% con una comida alta en grasa (aproximadamente 985 kcal, 60% de grasa) y no se considera clínicamente significativo. Independientemente del contenido de calorías y grasa, el alimento no tuvo efecto en la $C_{máx}$ plasmática de temsavir.

Distribución
El temsavir se une aproximadamente en un 88% a las proteínas plasmáticas humanas según los datos *in vivo*. La albúmina sérica humana es el principal contribuyente de la unión a proteínas plasmáticas de temsavir en humanos. El volumen de distribución de temsavir en el estado estable (Vss) después de la administración intravenosa se estima en 29,5 L. La relación de la $C_{máx}$ de radiocarbono total de sangre a plasma fue aproximadamente de 0,74, indicando una asociación mínima de temsavir o de sus metabolitos con los eritrocitos. *Ex vivo*, la relación sangre-plasma (determinada con 300, 1.000 y 10.000 nanogramos/mL) osciló de 0,785 a 0,963 [media global (SD) 0,869 ± 0,0599] sin una dependencia aparente de la concentración en el intervalo de concentración evaluado. La fracción libre de temsavir en plasma fue aproximadamente de 12 a 18% en los sujetos saludables, del 23% en los sujetos con insuficiencia hepática severa y del 19% en los sujetos con insuficiencia renal severa y del 12% en los pacientes infectados con el VIH-1.

Metabolismo
In vivo, el temsavir se metaboliza principalmente a través de la hidrólisis por esterasa (36,1% de la dosis administrada) y de forma secundaria, por medio de las vías oxidativas mediadas por el CYP3A4 (21.2% de la dosis administrada). Otros metabolitos no CYP3A4 representan el 7,2% de la dosis administrada. La glucuronidación es una vía metabólica menor (<1% de la dosis administrada).
El temsavir se metaboliza extensamente, lo que explica el hecho de que sólo el 3% de la dosis administrada se recupera en la orina y en las heces humanas. El temsavir se biotransforma en dos metabolitos inactivos circulantes predominantes, BMS-646915 (un producto de la hidrólisis) y BMS-930644 (un producto de la N-desalquilación). Los medicamentos que son fuertes inductores del CYP3A se contraindican con *RUKOBIA* (*ver Contraindicaciones e Interacciones*).

Eliminación
El temsavir tiene una vida media terminal aproximadamente de 11 horas. La depuración plasmática de temsavir después de la administración intravenosa fue de 17,9 L/h~~r~~ y la depuración aparente (CL/F) después de la administración por vía oral fue de 66,4 L/h~~r~~. Después de la administración por vía oral de una dosis única de 300 mg de fostemsavir marcado con ^{14}C en un estudio de balance de masa en humanos, se recuperó el 51% y el 33% de la radioactividad en la orina y en las heces, respectivamente. Con base en la recolección limitada de bilis en este estudio (3 a 8 horas posteriores a la dosis), la depuración biliar representó el 5% de la dosis radiactiva, sugiriendo que una fracción de la excreción fecal es de la excreción biliar.

Linealidad/No linealidad
Tras la administración única y repetida de fostemsavir comprimidos recubiertos de liberación prolongada, los aumentos de la exposición al temsavir en plasma (Cmáx y AUC) fueron proporcionales a la dosis, o ligeramente superiores, en sujetos infectados por el VIH-1.

Poblaciones especiales de pacientes
Niños
La farmacocinética de temsavir no ha sido evaluada en niños menores de 18 años.

Edad avanzada
El análisis farmacocinético de la población de temsavir usando los datos en adultos infectados con el VIH-1 mostró que no hubo un efecto clínicamente relevante de la edad en la exposición a temsavir. Los datos farmacocinéticos para el temsavir en sujetos de 65 años de edad o más son limitados. Los pacientes de edad avanzada pueden ser más susceptibles a la prolongación del intervalo QT inducida por medicamentos (*ver Advertencias y Precauciones)*.

Insuficiencia renal
No se requiere un ajuste de la dosis de *RUKOBIA* en los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o severa y en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ESRD). El efecto de la insuficiencia renal en la exposición a temsavir después de una dosis única de 600 mg de *RUKOBIA* se evaluó en un estudio abierto en 30 sujetos adultos con función renal normal, insuficiencia renal leve, moderada y severa y sujetos con ESRD en hemodiálisis (n = 6 por grupo). La clasificación de la función renal se basó en la tasa de filtración glomerular estimada (eGFR), de la siguiente manera: 60 ≤eGFR ≤89 (leve), 30 ≤eGFR <60 (moderada), eGFR <30 (severa y ESRD en hemodiálisis) mL/min/1,73 m^2. No hubo un efecto de la insuficiencia renal en los parámetros farmacocinéticos de exposición (C_{max} y AUC) de temsavir (total y no unido) con base tanto en la eGFR como en la depuración de creatinina (CLcr). *RUKOBIA* se puede administrar en pacientes con ESRD sin tener en cuenta el tiempo de hemodiálisis debido a que el temsavir no se depuró fácilmente mediante la hemodiálisis, con aproximadamente el 12,3% de la dosis administrada eliminada durante la sesión de hemodiálisis de 4 horas. La hemodiálisis iniciada 4 horas después de la dosificación de temsavir se asoció con un incremento promedio del 46% en la Cmáx plasmática total de temsavir y con una disminución promedio del 11% en el AUC en relación a la farmacocinética fuera de la hemodiálisis.

Insuficiencia hepática
No es necesario un ajuste de la dosis de *RUKOBIA* en los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y severa. El efecto de la insuficiencia hepática en la exposición de temsavir después de una dosis única de 600 mg de *RUKOBIA* se evaluó en un estudio abierto en 30 sujetos adultos con función normal (n = 12), con alteración leve (puntuación A de Child-Pugh, n = 6), moderada (puntuación B de Child-Pugh, n = 6) y severa (puntuación C de Child-Pugh, n = 6). Las exposiciones total y no unida de temsavir aumentaron con el incremento de la severidad de la insuficiencia hepática clasificada por medio de las clases de Child-Pugh. En los pacientes con insuficiencia hepática de leve a severa, la exposición incrementada tanto a la $C_{máx}$ y al AUC no unida y total estuvo en el rango de 1,2 a 2,2 veces; sin embargo, los límites superiores del CI al 90% bilateral para el efecto de la insuficiencia hepática en la $C_{máx}$ plasmática total y no unida, son más bajos que el umbral de la $C_{máx}$ establecido en función de la exposición-respuesta a temsavir (*ver Farmacodinámica, Efectos en el Electrocardiograma*).

Género
Los análisis farmacocinéticos de la población no indicaron un efecto clínicamente relevante del género en la exposición a temsavir. De los 764 sujetos incluidos en el análisis, 216 (28%) eran mujeres.

Raza
Los análisis farmacocinéticos de la población no indicaron un efecto clínicamente relevante de la raza en la exposición a temsavir. De los 764 sujetos incluidos en el análisis, 490 (64%) eran blancos, 177 (23%) eran negros/afroamericanos, 5 (1%) eran asiáticos y 92 (12%) eran de otra raza.

Co-infección con Hepatitis B o C
Los datos farmacocinéticos para el temsavir en pacientes co-infectados con virus de hepatitis B y/o C son limitados.

Estudios clínicos

La eficacia de *RUKOBIA* en pacientes adultos infectados con el VIH y con amplia experiencia en el tratamiento se basa en los datos de un estudio en Fase III, parcialmente aleatorizado, internacional, doble ciego, controlado con placebo (BRIGHTE [205888]).

El estudio BRIGHTE se realizó en 371 sujetos infectados con VIH-1 altamente experimentados al tratamiento y resistencia a múltiples clases de antirretrovirales. Se requirió que todos los sujetos tuvieran una carga viral mayor que o igual a 400 copias/mL y ≤2 clases de antirretrovirales (ARV) que permanecieran disponibles en la línea basal debido a resistencia, intolerancia, contraindicación u otros problemas de seguridad. En la Selección, los sujetos de la Cohorte Aleatorizada tuvieron uno, pero no más de dos, agentes antirretrovirales completamente activos y disponibles que se podían combinar como parte de un régimen de base eficaz. Dentro de la Cohorte Aleatorizada, 272 sujetos recibieron *RUKOBIA* en formato ciego, 600 mg dos veces al día (n = 203) o el placebo (n = 69), además de su régimen actual en falla, durante 8 días de monoterapia funcional. Después del Día 8, los sujetos Aleatorizados recibieron *RUKOBIA* de manera abierta, 600 mg dos veces al día, más una terapia de base optimizada (OBT) seleccionada por el Investigador Principal. La Cohorte Aleatorizada proporciona evidencia primaria de la eficacia de *RUKOBIA*.

Dentro de la Cohorte No Aleatorizada, 99 sujetos sin agentes antirretrovirales totalmente activos y aprobados disponibles en la Selección, se trataron con *RUKOBIA* de manera abierta, 600 mg dos veces al día, más una OBT desde el Día 1 en adelante. El uso de un medicamento en investigación como un componente de la OBT se permitió en la Cohorte No Aleatorizada.

En general, la mayoría de los sujetos fueron hombres (78%), blancos (70%) y la mediana de la edad fue de 49,0 años (rango: 17-73 años). En la basal, la mediana del ARN del VIH-1 fue de 4,6 log10 copias/mL y la mediana del conteo de células CD4 + fue de 80,0 células/mm^3 (100 y 41 células/mm^3 para los sujetos Aleatorizados y No Aleatorizados, respectivamente). El setenta y cinco por ciento (75%) de todos los sujetos tratados tuvo un conteo de células T CD4 + <200 células/mm^3 en la basal (con 30% <20 células/mm^3). En general, el 86% tuvo un historial de Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) y el 8% tuvo un historial de co-infección con el virus de la hepatitis B y/o C. El setenta y uno por ciento (71%) de los sujetos había sido tratado por VIH durante > 15 años, el 85% había estado expuesto a ≥5 regímenes diferentes de tratamiento del VIH al ingresar al estudio.

El cincuenta y dos por ciento de los sujetos en la Cohorte Aleatorizada tuvo un agente completamente activo dentro de su OBT inicial, el 42% tuvo dos y el 6% tuvo cero. Dentro de la Cohorte No Aleatorizada, el 81% de los sujetos no tuvo agentes completamente activos en su OBT original y el 19% tuvo uno, incluyendo el 15% (n = 15) que recibió ibalizumab, que era un agente en investigación en el momento del inicio del estudio BRIGHTE.

El análisis del criterio de valoración primario, basado en la disminución media ajustada en el ARN del VIH-1 desde el Día 1 al Día 8 en la Cohorte Aleatorizada, demostró la superioridad de *RUKOBIA* frente al placebo (disminución de 0,79 vs. 0,17 log10, respectivamente; p <0,0001, población Expuesta por Intención de Tratamiento [ITT-E] población) (Tabla 4).

Tabla 4 Cambio del ARN del VIH-1 Log_{10} (copias/mL) en Plasma desde el Día 1 al Día 8 (Cohorte Aleatorizada) en el estudio BRIGHTE – Población ITT-E

Tratamiento Aleatorizado	n	Media Ajustada[a] (CI al 95%)	Diferencia[b] (CI al 95%)	Valor-p[c]
Placebo	69	-0,166 (-0,326; -0,007)	-	-
600 mg de fostemsavir dos veces al día	201[d]	-0,791 (-0,885; -0,698)	-0,625 (-0,810; -0,441)	<0,0001

a. Media ajustada mediante log_{10} ARN del VIH-1 en el Día 1.
b. Diferencia: *RUKOBIA* - Placebo.
c. Valor medio del cambio en la carga viral desde la basal (*RUKOBIA* = Placebo).
Nota: valor de p a partir de la Prueba de Levene de Homogeneidad de la varianza 0,2082.
d. Dos sujetos que recibieron *RUKOBIA* con valores faltantes del ARN del VIH-1 en el Día 1 no se incluyeron en el análisis.

En el Día 8, el 65% (131/203) y el 46% (93/203) de los sujetos que recibieron RUKOBIA tuvo una reducción en la carga viral desde la basal > 0,5 log_{10} c/mL y > 1 log_{10} c/mL, respectivamente, en comparación con el 19% (13/69) y el 10% (7/69) de los sujetos, respectivamente, en el grupo del placebo.

Por medio del análisis de subgrupo, los sujetos Aleatorizados tratados con RUKOBIA con un ARN del VIH-1 basal >1.000 c/mL, alcanzaron una mediana de la disminución en la carga viral de 1,02 log_{10} c/mL en el Día 8, en comparación con una disminución de 0,00 log_{10} c/mL en los sujetos tratados con el placebo en formato ciego.

Los desenlaces virológicos por medio del Análisis de Instantánea de la ITT-E en las Semanas 24, 48 y 96 en el estudio BRIGHTE (incluyendo los resultados mediante las covariables clave basales) se muestran en la Tabla 5 para la Cohorte Aleatorizada.

Tabla 5 Desenlaces Virológicos (ARN del VIH-1 <40 copias/mL) en las Semanas 24, 48 y 96 con *RUKOBIA* (600 mg dos veces al día) más un Tratamiento de Fondo Optimizado (Cohorte Aleatorizada) en el estudio BRIGHTE (Población ITT-E, Algoritmo de Instantánea)

	600 mg de RUKOBIA dos veces al día		
	Semana 24 (N = 272)	**Semana 48 (N = 272)**	**Semana 96 (N = 272)**
ARN del VIH-1 <40 copias/mL	53%	54%	60%
ARN del VIH-1 ≥40 copias/mL	40%	38%	30%
Datos en la ventana no <40 copias/mL	32%	26%	12%
Discontinuación por falta de eficacia	<1%	2%	4%
Discontinuación por otras razones mientras no estaba suprimido	1%	3%	6%
Cambio en el régimen de TAR	6%	7%	8%
Sin datos virológicos	7%	8%	10%
Razones			
Discontinuación del estudio/del medicamento del estudio debido a un evento adverso o muerte	4%	5%	6%
Discontinuación del estudio/del medicamento del estudio por otras razones	2%	3%	3%
Datos faltantes durante la ventana pero en el estudio	1%	<1%	2%
ARN del VIH-1 <40 copias/mL mediante las Covariables Basales n/N (%)			
Carga viral Basal en Plasma (copias/mL)			
<100.000	116 / 192 (60%)	118 / 192 (61%)	124 / 192 (65%)
≥100.000	28 / 80 (35%)	28 / 80 (35%)	39 / 80 (49%)
CD4+ basal (células/ mm^3)			
<20	23 / 72 (32%)	25 / 72 (35%)	33 / 72 (46%)
20 a <50	12 / 25 (48%)	12 / 25 (48%)	14 / 25 (56%)
50 a <200	59 / 102 (58%)	59 / 102 (58%)	62 / 102 (61%)
≥200	50 / 73 (68%)	50 / 73 (68%)	54 / 73 (74%)
Número de Clases de Antirretrovirales (ARV) Activos Completamente y Disponibles en la OBT inicial			
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%)
Género			
Masculino	104 / 200 (52%)	102 / 200 (51%)	118 / 200 (59%)
Femenino	40 / 72 (56%)	44 / 72 (61%)	45 / 72 (63%)
Raza			
Blanca	90 / 185 (49%)	92 / 185 (50%)	103 / 185 (56%)
Negra o Afro-Americana/Otros	54 / 87 (62%)	54 / 87 (62%)	60 / 87 (69%)
Edad (años)			
<50	81 / 162 (50%)	81 / 162 (50%)	96 / 162 (59%)
≥50	63 / 110 (57%)	65 / 110 (59%)	67 / 110 (61%)

N = Número de sujetos en la Cohorte Aleatorizada.
OBT = Terapia de Fondo Optimizada.
* Incluye sujetos que nunca iniciaron una OBT, fueron asignados incorrectamente a la Cohorte Aleatorizada o tenían uno o más agentes ARV activos disponibles en la revisión, pero no los usaron como parte de la OBT inicial.

En la Cohorte Aleatorizada, la carga viral <200 ARN del VIH-1 copias/mL se alcanzó en el 68%, 69% y 64% de los sujetos en las Semanas 24, 48 y 96, respectivamente. En estos puntos de tiempo, la proporción de sujetos con una carga viral <400 ARN del VIH-1 copias/mL fue de 75%, 70% y 64%, respectivamente (ITT-E, Algoritmo de instantánea). La media de los cambios en el recuento de células T CD4 + desde la basal continuaron incrementando con el tiempo (es decir, 90 células/mm^3 en la Semana 24, 139 células/mm^3 en la Semana 48 y 205 células/mm^3 en la Semana 96). Con base en un sub-análisis en la Cohorte Aleatorizada, los sujetos con el recuento de células T CD4 + más bajo en la basal (<20 células/mm^3) tuvieron un incremento similar en el recuento de CD4 + a lo largo del tiempo en comparación con los sujetos con un recuento de células T CD4 + más alto en la basal (>50, >100, >200 células/mm^3).

En la Cohorte No Aleatorizado (sujetos sin agentes antirretrovirales aprobados y totalmente activos disponibles en la selección), el ARN del VIH-1 <40 copias/mL se alcanzó en el 37%, 38% y 37% de los sujetos en las semanas 24, 48 y 96, respectivamente. En estos puntos, la proporción de sujetos con ARN del VIH-1 <200 copias/mL fue del 42%, 43% y 39%, y la proporción de sujetos con ARN del VIH-1 <400 copias/mL fue del 44%, 44% y 40%, respectivamente (ITT-E, algoritmo de instantánea). Los cambios medios en el conteo de células CD4+ desde el valor basal aumentaron con el tiempo: 41 células/mm^3 en la semana 24, 64 células/mm^3 en la semana 48 y 119 células/mm^3 en la semana 96.

INFORMACIÓN PRECLÍNICA

Carcinogénesis/mutagénesis

Fostemsavir y temsavir no fueron mutagénicos o clastogénicos usando pruebas *in vitro* en bacterias y en células de mamíferos cultivadas y en un ensayo *in vivo* de micronúcleo de rata. Fostemsavir no fue carcinogénico en estudios a largo plazo en el ratón y en rata después de la administración con una sonda oral hasta 26 y 100 semanas, respectivamente.

Toxicología Reproductiva

Fertilidad

La administración oral de fostemsavir no tuvo efectos adversos en la fertilidad masculina o femenina en ratas con dosis de hasta 300 mg/kg/día en los machos y 600 mg/kg/día en las hembras (>100 veces la exposición clínica humana de 600 mg dos veces al día basada en el AUC). Los efectos en los machos incluyeron hallazgos patológicos macroscópicos y microscópicos dependientes de la dosis en los testículos y los epidídimos, reducciones en el peso de la glándula prostática/vesícula seminal y disminución de la densidad del esperma (>85 veces la exposición clínica humana de 600 mg dos veces al día basada en el AUC) con una disminución en la motilidad y un incremento del espermatozoide anormal (>95 veces la exposición clínica humana de 600 mg dos veces al día basada en el AUC). Estos hallazgos no se consideraron clínicamente relevantes.

Embarazo

No se observaron anomalías fetales después de la administración por vía oral de fostemsavir a ratas preñadas durante la organogénesis con 600 mg/kg/día [> 100 veces la exposición predicha en humanos con la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD)]. No se observaron efectos adversos en la preñez, en el parto o en el desarrollo fetal y en la descendencia temprana cuando se administró el fostemsavir en dosis orales hasta de 300 mg/kg/día durante la preñez y la lactancia (> 100 veces la exposición humana en la MRHD). Sin embargo, la administración oral de fostemsavir a ratas preñadas resultó en anormalidades fetales (paladar hendido, ojos abiertos, hocico acortado, microstomia, boca/mandíbula desalineada y lengua protuberante) y reducciones en los pesos corporales fetales en presencia de toxicidad materna (reducciones en el peso corporal y en el consumo de alimentos) cuando se dosificó en 1.000 mg/kg/día (> 200 veces la exposición humana prevista en la MRHD).
No fueron evidentes efectos adversos en la supervivencia embrionaria y en los pesos fetales después de la administración por vía oral de fostemsavir en conejos preñados durante la organogénesis con 50 mg/kg/día (> 30 veces la exposición humana predicha en la MRHD). Las disminuciones en los pesos corporales fetales y las muertes embrionarias fueron evidentes con >65 veces la exposición en la MRHD. En dosis iguales a o superiores que 250 mg/kg/día (>100 veces las exposiciones en la MRHD), la administración por vía oral de fostemsavir en conejos preñados resultó en abortos en presencia de toxicidad materna severa (muertes e inapetencia, pérdida de peso corporal).
En un estudio de distribución en ratas preñadas, la radiactividad derivada de fostemsavir (es decir, temsavir y/o metabolitos derivados de temsavir) cruzó la placenta y fue detectable en el tejido fetal.

Lactancia

En un estudio de desarrollo pre y postnatal en ratas, la exposición en la lactancia con 300 mg/kg/día (correspondiente a una exposición plasmática múltiple >100 veces que en los humanos con 600 mg dos veces al día con base en el AUC), se asoció con una reducción de la supervivencia neonatal a partir de los días posnatales 7 a 14.

Toxicología y/o farmacología animal

Fostemsavir ha sido evaluado en estudios de toxicidad con dosis repetidas en ratas (hasta 26 semanas) y en perros (hasta 39 semanas). Los principales hallazgos fueron toxicidad testicular (degeneración del epitelio seminífero, disminución en la motilidad del esperma y alteraciones morfológicas del esperma), toxicidad renal

(disminuciones en el pH de la orina, dilatación tubular renal, incremento del peso del riñón y volumen de la orina), toxicidad suprarrenal (angiectasia, incremento del tamaño de las glándulas y peso) y toxicidad hepática (depósitos de pigmento biliar canalicular hepático y depósitos de pigmento de lipofuscina en las células de Kupffer). Estos hallazgos sólo se observaron en ratas (con exposiciones sistémicas ≥ 30 veces los 600 mg dos veces al día de la exposición clínica en humanos con base en el AUC), excepto la toxicidad hepática reportada en perros (con exposiciones múltiples ≥ 3). La mayoría de estos efectos fueron dependientes de la duración y reversibles al cesar el tratamiento.

INFORMACIÓN FARMACÉUTICA

Lista de excipientes

Núcleo del comprimido: **Hiprolosa**, Hipromelosa, Dióxido de silicio coloidal anhidro, Estearato de magnesio.
Recubrimiento del comprimido: Alcohol polivinílico, Dióxido de titanio, **Macrogol** 3350, Talco, Óxido de hierro amarillo, Óxido de hierro rojo.

Vida en útil

La fecha de vencimiento está indicada en el empaque.

Condiciones de almacenamiento

De acuerdo a lo autorizado en el registro sanitario

Naturaleza del envase

Las Comprimidos de *RUKOBIA* se suministran en frascos de polietileno blanco de alta densidad (HDPE) con tapas de polipropileno a prueba de niños que incluyen un revestimiento de sellado térmico por inducción de polietileno. Cada frasco contiene **X** Comprimidos **recubiertos de liberación prolongada**.

Incompatibilidades

No se han identificado incompatibilidades.

Uso y manejo

No hay requisitos especiales para el uso o manipulación de este producto.
No todas las presentaciones están disponibles en todos los países.

Número de versión: GDS03IPI02

Las marcas registradas son propiedad o están autorizadas por el grupo de compañías ViiV Healthcare.