Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Rukobia® Comprimidos revestidos de liberação prolongada

LEIA ATENTAMENTE ESTA BULA ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
Rukobia
fostensavir trometamol

APRESENTAÇÃO
Comprimidos revestidos de liberação prolongada de 600 mg em cartuchos com 60 comprimidos.

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido revestido de liberação prolongada de **Rukobia** 600 mg contém:
fostensavir.....600 mg (equivalentes a 724,56 mg de fostensavir trometamol)
excipientes*.....q.s.p.....1 comprimido revestido de liberação prolongada

*hiprolose, hipromelose, sílica coloidal hidrofóbica, estearato de magnésio, água purificada e Opadry® II 85F170022 Bege (álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol, talco, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro vermelho).

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Rukobia é indicado em combinação com outros agentes antirretrovirais para o tratamento de adultos altamente experimentados ao tratamento que apresentem infecção pelo vírus da imunodeficiência humana-1 (HIV-1) resistente a vários medicamentos para os quais não é possível construir um regime antiviral supressor devido a considerações de resistência, intolerância ou segurança (ver Resultados de Eficácia).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
A eficácia de fostensavir em indivíduos adultos vivendo com HIV altamente experimentados ao tratamento para HIV se baseia em dados de um estudo de fase III, parcialmente randomizado, internacional, duplo-cego e controlado por placebo (BRIGHTE [205888]).
O estudo BRIGHTE foi realizado em 371 indivíduos vivendo com HIV-1 altamente experimentados com resistência a várias classes. Todos os indivíduos deveriam apresentar uma carga viral maior ou igual a 400 cópias/mL e ≤2 classes de antirretrovirais (ARV) permanecendo como base devido à resistência, intolerância, contraindicação ou outras preocupações de segurança. No recrutamento, os indivíduos da Coorte Randomizada recebiam um, porém não mais que dois agentes antirretrovirais totalmente ativos e disponíveis, que poderiam ser combinados como parte de um regime de base eficaz. Na Coorte Randomizada, 272 indivíduos receberam cegamente fostensavir 600 mg duas vezes ao dia (n = 203) ou placebo (n = 69), além de seu regime corrente em falha, por 8 dias de monoterapia funcional. Após o Dia 8, os indivíduos randomizados receberam abertamente fostensavir 600 mg duas vezes ao dia, mais uma terapia de base otimizada (TBO) selecionada pelo Investigador Principal. A Coorte Randomizada fornece evidência primária de eficácia de fostensavir. Na Coorte não Randomizada, 99 indivíduos sem agentes antirretrovirais totalmente ativos e aprovados disponíveis no recrutamento foram tratados abertamente com fostensavir 600 mg duas vezes ao dia, mais TBO a partir do Dia 1. O uso de medicamento(s) em investigação como um componente da TBO foi permitido na Coorte não Randomizada.
De modo geral, a maior parte dos indivíduos foi do gênero masculino (78%), brancos (70%), e a idade mediana foi de 49,0 anos (variação: 17-73 anos). Na visita basal, o RNA do HIV-1 mediano foi de 4,6 log10 cópias/mL e a contagem mediana de células CD4+ foi de 80,0 células/mm^3 (100 e 41 células/mm^3 para indivíduos Randomizados e não Randomizados, respectivamente). Setenta e cinco por cento (75%) de todos os indivíduos tratados apresentaram uma contagem de células T CD4+ de <200 células/mm^3 na visita basal (com 30% <20 células/mm^3). Em geral, 86% apresentaram um histórico de Síndrome de ImunoDeficiência Adquirida (AIDS), e 8% apresentaram um histórico de coinfecção por vírus da hepatite B e/ou C. Setenta e um por cento (71%) dos indivíduos haviam sido tratados para HIV por >15 anos, 85% haviam sido expostos a ≥5 regimes de tratamento diferentes para HIV após a admissão ao estudo.
Cinquenta e dois por cento dos indivíduos na Coorte Randomizada receberam um agente totalmente ativo em sua TBO ativa, 42% receberam dois e 6% não receberam nenhum. Na Coorte não Randomizada, 81% dos indivíduos não receberam agentes totalmente ativos em sua TBO original e 19% receberam um, incluindo 15% (n=15) que receberam ibalizumabe, que foi um agente em investigação no momento do início do estudo BRIGHTE.
A análise do desfecho primário, com base na redução média ajustada no RNA do HIV-1 nos Dias 1 a 8 na Coorte Randomizada, demonstrou superioridade do fostensavir em relação ao placebo (redução de 0,79 vs. 0,17 log10, respectivamente; p<0,0001, população exposta de intenção de tratar [ITT-E]) (Tabela 1).

Tabela 1 Alteração de $\log_{10}$ de RNA do HIV-1 plasmático (cópias/mL) nos Dias 1 a 8 (Coorte Randomizada) no estudo BRIGHTE – População ITT-E

Tratamento Randomizado	n	Média Ajustada[a] (IC de 95%)	Diferença[b] (IC de 95%)	valor-P[c]
Placebo	69	-0,166 (-0,326, -0,007)	-	-
fostensavir 600 mg duas vezes ao dia	201[d]	-0,791 (-0,885, -0,698)	-0,625 (-0,810, -0,441)	<0,0001

a. Média ajustada pelo Dia 1 $\log_{10}$ de RNA do HIV-1.

b. Diferença: fostensavir-Placebo.
c. Valor médio da alteração da carga viral desde o valor basal (fostensavir = Placebo). Observação: valor-p do teste de homogeneidade de variância de Levene de 0,2082.
d. Dois indivíduos (ambos no braço fostensavir) sem valores de RNA do HIV-1 no Dia 1 não foram incluídos na análise.

No Dia 8, 65% (131/203) e 46% (93/203) dos indivíduos apresentaram uma redução na carga viral desde o valor basal >0,5 log_{10} c/mL e >1 log_{10} c/mL, respectivamente, no grupo fostensavir, em comparação a 19% (13/69) e 10% (7/69) dos indivíduos, respectivamente, no grupo placebo.
Por análises de subgrupo, indivíduos randomizados tratados com fostensavir com RNA do HIV-1 basal >1.000 c/mL atingiram uma redução mediana na carga viral de 1,02 log_{10} c/mL no Dia 8, em comparação a redução de 0,00 log_{10} c/mL em indivíduos tratados cegamente com placebo.
Os resultados virológicos por Análise de *Snapshot* ITT-E nas Semanas 24, 48 e 96 no estudo BRIGHTE (incluindo resultados pelas principais covariáveis basais) são apresentados na Tabela 2 para a Coorte Randomizada.

Tabela 2 Resultados virológicos (RNA do HIV-1 <40 cópias/mL) nas Semanas 24, 48 e 96 com fostensavir (600 mg duas vezes ao dia) com terapia de base otimizada (coorte randomizada) no estudo BRIGHTE (População ITT-E, algoritmo *Snapshot*)

	fostensavir 600 mg duas vezes ao dia		
	Semana 24 (N = 272)	**Semana 48 (N = 272)**	**Semana 96 (N = 272)**
RNA do HIV-1 <40 cópias/mL	53%	54%	60%
RNA do HIV-1 ≥40 cópias/ mL	40%	38%	30%
Dados no intervalo não <40 cópias/mL	32%	26%	12%
Descontinuado devido à ausência de eficácia	<1%	2%	4%
Descontinuado por outras razões, enquanto não suprimido	1%	3%	6%
Alteração no regime ART	6%	7%	8%
Sem dado virológico	7%	8%	10%
Razões			
Descontinuação do estudo/fármaco em estudo em razão de evento adverso ou morte	4%	5%	6%
Descontinuação do estudo/fármaco em estudo por outras razões	2%	3%	3%
Dados faltantes durante a janela, mas ainda no estudo	1%	<1%	2%
RNA do HIV-1 <40 cópias/mL por covariáveis basais n/N (%)			
Carga viral plasmática inicial (cópias/mL)			
<100.000	116 / 192 (60%)	118 / 192 (61%)	124 / 192 (65%)
≥100.000	28 / 80 (35%)	28 / 80 (35%)	39 / 80 (49%)
CD4+ inicial (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 classes de antirretrovirais (ARV) totalmente ativas e disponíveis na TBO inicial			
0*			
1	5 / 16 (31%)	5 / 16 (31%)	3 / 16 (19%)
2	80 / 142 (56%)	82 / 142 (58%)	92 / 142 (65%)
	59 / 114 (52%)	59 / 114 (52%)	68 / 114 (60%)
Gênero			
Masculino	104 / 200 (52%)	102 / 200 (51%)	118 / 200 (59%)
Feminino	40 / 72 (56%)	44 / 72 (61%)	45 / 72 (63%)
Raça			
Branca	90 / 185 (49%)	92 / 185 (50%)	103 / 185 (56%)
Negra ou afrodescendente/Outras	54 / 87 (62%)	54 / 87 (62%)	60 / 87 (69%)
Idade (anos)			
<50	81 / 162 (50%)	81 / 162 (50%)	96 / 162 (59%)
≥50	63 / 110 (57%)	65 / 110 (59%)	67 / 110 (61%)

N = Número de indivíduos na Coorte Randomizada. TBO = Terapia de Base Otimizada.
* Inclui indivíduos que nunca iniciaram TBO, foram atribuídos incorretamente à Coorte Randomizada ou receberam um ou mais agentes ARV ativos disponíveis na triagem, porém não os utilizaram como parte da TBO inicial.

Na Coorte Randomizada, foi atingida carga viral <200 cópias de RNA do HIV-1/mL em 68%, 69% e 64% dos indivíduos nas Semanas 24, 48 e 96, respectivamente. Nestes períodos, a proporção de indivíduos com carga viral <400 cópias de RNA do HIV-1/mL foi de 75%, 70% e 64%, respectivamente (ITT-E, algoritmo *Snapshot*). As alterações médias na contagem de células T CD4+ desde o valor basal continuaram a aumentar com o tempo (isto é, 90 células/mm^3 na Semana 24, 139 células/mm^3 na Semana 48 e 205 células/mm^3 na Semana 96). Com base em uma subanálise na Coorte Randomizada, os indivíduos nas menores contagens basais de células T CD4+ (<20 células/mm^3) apresentaram um aumento similar na contagem de CD4+ com o tempo em comparação a indivíduos com contagem basal mais elevada de células T CD4+ (>50, >100, >200 células/mm^3).
Na Coorte não Randomizada (indivíduos sem agentes antirretrovirais totalmente ativos e disponíveis no recrutamento), RNA do HIV-1 <40 cópias/mL foi atingido em 37%, 38% e 37% dos indivíduos nas Semanas 24, 48 e 96, respectivamente. Nestes períodos, a proporção de

indivíduos com RNA do HIV-1 <200 cópias/mL foi de 42%, 43% e 39%, e a proporção de indivíduos com RNA do HIV-1 <400 cópias/mL foi de 44%, 44% e 40%, respectivamente (ITT-E, algoritmo *Snapshot*). As alterações médias na contagem de células CD4+ desde o valor basal aumentaram com o tempo: 41 células/mm^3 na Semana 24, 64 células/mm^3 na Semana 48 e 119 células/mm^3 na Semana 96.

Referências Bibliográficas:
1. Kozal M, Aberg J, Pialoux G, Cahn P, Thompson M, Molina JM, Grinsztejn B, Diaz R, Castagna A, Kumar P, Latiff G, DeJesus E, Gummel M, Gartland M, Pierce A, Ackerman P, Llamoso C, Lataillade M, for the BRIGHTE Trial Team. Fostemsavir in adults with multidrug-resistant HIV-1 infection. N Engl J Med. 2020;382(13):1232-1243.
2. Lataillade M, Lalezari JP, Kozal M, Aberg JA, Pialoux G, Cahn P, Thompson M, Molina J-M, Moreno S, Grinsztejn B, Diaz RS, Castagna A, Kumar PN, Latiff GH, De Jesus E, Wang M, Chabria S, Gartland M, Pierce A, Ackerman P, Llamoso C. Safety and efficacy of the HIV-1 attachment inhibitor prodrug fostemsavir in heavily treatment-experienced individuals: week 96 results of the phase 3 BRIGHTE study. Lancet HIV. 2020;7(11):E740-E751.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Código ATC
Grupo farmacoterapêutico: antiviral para uso sistêmico, outros antivirais.
Código ATC: J05AX29.

Mecanismo de ação
O fostensavir é um pró-fármaco sem atividade bioquímica significativa ou antiviral, hidrolisado no componente ativo, tensavir, mediante clivagem de um grupo fosfonooximetil *in vivo*. O tensavir se liga diretamente à subunidade gp120 na glicoproteína gp160 do envelope de HIV-1 e inibe seletivamente a interação entre o vírus e receptores celulares CD4, prevenindo assim a entrada do vírus e infecção das células hospedeiras. O tensavir inibiu a ligação de CD4 solúvel a gp120 imobilizada de superfície com uma IC_{50} de 14 a 30 nM com uso de um ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA).

Efeitos farmacodinâmicos

Atividade antiviral em cultura celular
O tensavir apresentou potente atividade antiviral contra oito de nove cepas laboratoriais do HIV-1 subtipo B CCR5, CXCR4 e trópico duplo, com valores de EC_{50} que variam de 0,4 a 58 nM. Apenas a cepa RF de HIV-1 CXCR4-trópica apresentou redução da suscetibilidade ao tensavir (EC_{50} >2.000 nM).
Em um estudo, um total de 103 isolados clínicos foi examinado quanto à suscetibilidade ao tensavir com uso de PBMCs como a célula hospedeira. Estes vírus abrangeram vários subtipos do Grupo M, incluindo A, B, B', C, D, F, CRF01_AE e G. Além disso, 2 vírus do Grupo O e 1 HIV-2 foram testados quanto à suscetibilidade ao tensavir. A coorte conteve principalmente vírus CCR5 trópicos, porém também houve algumas cepas CXCR4 trópicas e de tropismo duplo. Para a maioria dos subtipos, tensavir apresentou atividade potente, porém variável, independentemente do tropismo.
Contudo, todos os nove vírus examinados a partir do subtipo CRF01_AE, ambos os vírus examinados a partir do Grupo O e um HIV-2 apresentaram redução da suscetibilidade ao tensavir na concentração mais elevada testada.
Em outro estudo, um total de 1337 isolados foi examinado até o momento no Ensaio de Entrada *PhenoSense*. Estes incluem vírus de todos os indivíduos nos estudos de fase IIa (206267), fase IIb (205889) e fase III (205888), bem como outras amostras obtidas de plasma de indivíduos infectados. Um total de 881 destas amostras foi de indivíduos infectados pelo subtipo B, 156 amostras do subtipo C, 43 amostras do subtipo A, 17 amostras do subtipo A1, 48 amostras do subtipo F1, 29 amostras do subtipo BF1 e 19 amostras do subtipos BF. Além disso, houve 5 amostras CRF01_AE: quatro destas amostras apresentaram valores de IC_{50} acima da concentração máxima dos ensaios utilizados (100 nM ou 5 µM), ao passo que uma amostra apresentou uma IC_{50} de ~223 nM. De todos os isolados testados, 53,8% e 80,1% apresentaram IC_{50}s <1 nM e <10 nM, respectivamente, para todos os subtipos. Cada um dos subtipos apresentou variações amplas de suscetibilidade ao tensavir. Para os vírus do subtipo B, as IC_{50}s variaram de pM baixo a >10 µM. Os demais subtipos apresentaram variações similares. As médias geométricas de IC_{50}s variaram de 1,15 nM para vírus subtipo B a 34,91 nM para o subtipo BF1. Estes resultados demonstram que há uma grande variação de suscetibilidade intrínseca ao tensavir em envelopes pré-tratamento na população.

Atividade antiviral em combinação com outros agentes antivirais
Nenhum fármaco com atividade anti-HIV inerente teve ação antagonista do tensavir (as avaliações *in vitro* foram realizadas em combinação com abacavir, didanosina, zalcitabina, entricitabina, lamivudina, estavudina, fumarato de tenofovir desoproxila, zidovudina, efavirenz, nevirapina, amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, enfuvirtida, maraviroque, ibalizumabe, delavirdina, rilpivirina, darunavir, dolutegravir ou raltegravir). Além disso, antivirais sem atividade anti-HIV inerente (entecavir, ribavirina) não tiveram efeito aparente sobre a atividade de tensavir.

Efeito do soro humano e das proteínas séricas
Estudos *in vitro* não apresentaram efeito significativo do soro. A infecção de células PM1 ou MT-2 com cepas laboratoriais de HIV-1 LAI e HIV-1 NL4-3 demonstrou que a presença de 40% de soro humano reduziu a potência anti-HIV de tensavir em 1,5-2,1 vezes.

Resistência *in vitro*
Variantes de HIV-1 com suscetibilidade reduzida ao tensavir foram selecionadas em cultura celular após passagem dos vírus NL4-3, LAI e BaL em uma linhagem de células T. Foram identificados aminoácidos emergentes em gp120 que reduziram a suscetibilidade e incluíram L116P/Q, A204D, M426L, M434I e M475I (substituições S375I/N foram identificadas com base em dados *in vivo* com um inibidor de ligação relacionado).

Vírus recombinantes de substituição única foram modificados na base viral do HIV-1 LAI, e recombinantes resultantes foram examinados em relação ao tensavir. A substituição de M426L foi associada a uma redução de 81 vezes na sensibilidade ao tensavir para o vírus recombinante, enquanto uma alteração de M434I ou M475I apresentou um efeito moderado na sensibilidade ao inibidor (redução de 11 e 4,8 vezes, respectivamente). Duas outras substituições de aminoácido, L116P e A204D, localizadas distalmente ao bolso de ligação CD4 da gp120, conferiram níveis elevados de resistência ao tensavir em uma base de LAI (redução de >340 vezes). Contudo, ambos os aminoácidos são rigorosamente preservados no gene do envelope clínico, e estes polimorfismos específicos nestas posições não foram observados clinicamente durante o tratamento com fostensavir.
O tensavir permaneceu ativo contra vírus CD4-independentes derivados de laboratório. O tratamento com fostensavir, portanto, provavelmente não promoverá resistência ao tensavir via geração de vírus independente de CD4.
Não houve evidência de resistência cruzada a agentes representativos de outras classes de ARVs, incluindo ITRNs (inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos), ITRNNs (inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos), IPs (inibidores da protease) e INSTIs (inibidores de integrase). O tensavir manteve atividade do tipo selvagem contra vírus resistentes a tenofovir, abacavir, zidovudina, lamivudina, rilpivirina, efavirenz, atazanavir, darunavir ou raltegravir. Além disso, ITRNs (abacavir, tenofovir), ITRNNs (rilpivirina, efavirenz), IPs (atazanavir, darunavir) e INSTI raltegravir, mantiveram atividade contra mutantes direcionados ao sítio com redução da suscetibilidade ao tensavir (S375M, M426L, ou M426L mais M475I).
Não foi observada resistência cruzada entre tensavir e maraviroque ou enfuvirtida. O tensavir foi ativo contra vírus com resistência à enfuvirtida. Alguns vírus com tropismo CCR5 e resistentes ao maraviroque apresentaram suscetibilidade reduzida ao tensavir; no entanto, não houve correlação absoluta entre a resistência ao maraviroque e a sensibilidade reduzida ao tensavir. O maraviroque e a enfuvirtida mantiveram a atividade contra envelopes clínicos que tinham suscetibilidade reduzida ao tensavir e continham substituições S375H, M426L ou M426L mais M475I.
O tensavir foi ativo contra vários vírus resistentes ao ibalizumabe. O ibalizumabe manteve atividade contra mutantes sítio-dirigidos que tinham suscetibilidade reduzida ao tensavir (S375M, M426L ou M426L mais M475I). A gp120 E202 do HIV-1 foi identificada como uma substituição rara emergente do tratamento no BRIGHTE que pode reduzir a suscetibilidade ao tensavir e, dependendo do contexto da sequência do envelope, também pode resultar numa suscetibilidade reduzida ao ibalizumabe.

Resistência *in vivo*
Os resultados do estudo de fase III (BRIGHTE [205888]) em indivíduos adultos altamente experimentados ao tratamento demonstraram que, de modo geral, a resposta virológica no Dia 8 e períodos subsequentes (Semanas 24, 48 e 96) na Coorte Randomizada não foi um valor de *fold-change* (FC) da IC_{50} basal do tensavir ou presença de uma substituição da gp160 de interesse previstos de modo confiável.
A FC IC_{50} do tensavir >100 vezes foi associada a uma alteração mediana no RNA do HIV-1 nos Dias 1 a 8 de <0,5 log10 c/mL. De modo semelhante, a presença de substituições predefinidas da gp160 na visita basal, identificadas como possivelmente importantes para determinação de suscetibilidade fenotípica ao tensavir (S375H/I/M/N/T, M426L/P, M434I/K e M475I), foi associada a uma menor redução no RNA do HIV-1. No entanto, o aumento da FC IC_{50} basal de tensavir ou a presença de substituições predefinidas da gp160 não impediu os indivíduos de atingir uma resposta de >1 log10 c/mL no Dia 8. Na realidade, 8 de 21 (38%) indivíduos com FC IC_{50} >100 vezes não atingiram uma resposta no Dia 8 >0,5 log10 c/mL e 7/21 (33%) indivíduos atingiram uma redução de >1 log10 c/mL na carga viral. Indivíduos sem substituições predefinidas da gp160 presentes na visita basal atingiram uma alteração mediana no RNA do HIV-1 de -1,032 log10 c/mL no Dia 8, em comparação a uma alteração de -0,652 log_{10} c/mL na carga viral em indivíduos com substituições predefinidas da gp160 presentes. As substituições basais da gp160 mais associadas à resposta <0,5 log10 c/mL no Dia 8 foram S375H/M/N e M426L.
Com a adição de uma terapia de base otimizada, o aumento da FC IC_{50} basal de tensavir ou a presença de substituições predefinidas da gp160 não influenciaram a durabilidade de resposta (RNA do HIV-1 <40 c/mL) até a Semana 96. Estes resultados demonstram que a resposta a fostensavir, conforme determinada por fatores virológicos basais, depende altamente do contexto.
A porcentagem de indivíduos randomizados que apresentaram falha virológica definida pelo protocolo (PDVF) foi de 11% (31/272) até a Semana 24, 18% (49/272) até a Semana 48 e 23% (63/272) até a Semana 96. Os critérios para PDVF foram os seguintes: RNA do HIV-1 confirmado ou último disponível antes da descontinuação, ≥400 c/mL em qualquer momento após supressão anteriormente confirmada para <400 c/mL, ou aumento confirmado ou último disponível de >1 log10 c/mL no RNA do HIV-1 a qualquer momento acima do nível nadir, onde o nadir é ≥40 c/mL (antes da Semana 24); RNA do HIV-1 confirmado ou último disponível ≥400 c/mL (na Semana 24 ou posteriormente). Na população PDVF até a Semana 96, 48% (24/50) dos indivíduos randomizados avaliáveis apresentaram substituições genotípicas da gp160 de interesse decorrentes do tratamento. Mais frequentemente, houve surgimento de M426L (32%), S375N (24%), M475I (12%) e M434I (10%).
O aumento mediano na FC IC_{50} do tensavir entre indivíduos randomizados que atenderam aos critérios PDVF foi de 1,67 vez; 37% (19/51) dos indivíduos avaliáveis apresentaram FC IC_{50} do tensavir ≤10 vezes e 49% (25/51) apresentaram FC IC_{50} do tensavir ≤100 vezes no momento da falha virológica, indicando que uma proporção de indivíduos provavelmente manteve suscetibilidade fenotípica ao tensavir, apesar de atender aos critérios de falha virológica (FC IC_{50} do tensavir é normalizada a um vírus de referência de 1 nM e, portanto, é aproximadamente igual à IC_{50} de tensavir expressa em nM). Aproximadamente 30% (17/63) dos indivíduos randomizados que atenderam a PDVF foram subsequentemente capazes de atingir supressão virológica para <40 c/mL.
Houve apenas dois indivíduos com vírus subtipo AE na triagem na Coorte Randomizada. Um indivíduo (FC IC_{50} >4747 vezes e substituições da gp160 em S375H e M475I na visita basal) não respondeu ao fostensavir no Dia 8. Um segundo indivíduo (FC IC_{50} de 298 vezes e substituição da gp160 em S375N na visita basal) recebeu placebo durante a monoterapia funcional. Ambos os indivíduos foram suprimidos virologicamente na Semana 96, enquanto recebiam fostensavir mais terapia de base otimizada.

Efeitos no eletrocardiograma
Em um estudo duplo-cego, cruzado (*cross-over*) para QT, randomizado, controlado por placebo e ativo, 60 indivíduos saudáveis receberam administração oral de placebo, fostensavir 1200 mg uma vez ao dia, Fostensavir 2400 mg duas vezes ao dia e moxifloxacino 400 mg (controle ativo) em sequência randomizada. O fostensavir administrado na dose de 1200 mg uma vez ao dia não causou um efeito clinicamente significativo no intervalo QTc, uma vez que a alteração máxima média de correspondência temporal (limite de confiança superior bicaudal de 90%) de QTc ajustada ao placebo desde o valor basal com base no método de correção de Fridericia (QTcF) foi de 4,3 (6,3) milissegundos (abaixo do limiar clinicamente importante de 10 milissegundos). Contudo, fostensavir administrado na dose de 2400 mg duas vezes ao dia por 7 dias foi associado a um prolongamento clinicamente significativo do intervalo QTc, uma vez que a alteração média máxima de correspondência temporal desde o valor basal (limite de confiança superior bicaudal de 90%) ajustada por placebo no intervalo QTcF foi de 11,2 (13,3) milissegundos. A administração de fostensavir 600 mg duas vezes ao dia em estado de equilíbrio resultou em uma $C_{máx}$ média de

tensavir aproximadamente 4,2 vezes menor que a concentração de tensavir prevista para aumentar o intervalo QTcF em 10 milissegundos (ver Advertências e Precauções).

Propriedades Farmacocinéticas
A farmacocinética de tensavir após administração de fostensavir é semelhante em indivíduos saudáveis e vivendo com HIV. A variabilidade entre indivíduos (%CV) na $C_{máx}$ e AUC plasmáticas do tensavir variou de 22 a 50% e C_{τ} de 50 a 127% entre os estudos de fase I em indivíduos saudáveis. A magnitude de variabilidade foi similar em indivíduos vivendo com HIV (%CV na $C_{máx}$ e AUC plasmáticas de tensavir variou de 20,5 a 63% e a C_{τ} de 20 a 165%). A variabilidade entre indivíduos na depuração oral e volume de distribuição oral central calculados a partir de análise de farmacocinética populacional de indivíduos saudáveis de estudos selecionados de fase I e pacientes vivendo com HIV-1 foi de 43% e 48%, respectivamente.

Absorção
O fostensavir é um pró-fármaco altamente solúvel metabolizado em tensavir pela fosfatase alcalina na superfície luminal do intestino delgado, e geralmente não é detectável no plasma após administração oral. O componente ativo, tensavir, é prontamente absorvido com o tempo mediano até concentrações plasmáticas máximas ($T_{máx}$) em 2 horas após a dose (em jejum). Após a administração oral, os aumentos na exposição plasmática ao tensavir ($C_{máx}$ e AUC) pareceram ser proporcionais à dose ou discretamente acima do proporcional à dose, na variação de 600 mg a 1.800 mg de fostensavir. O tensavir é absorvido pelo intestino delgado e ceco/cólon ascendente proximal.
Os parâmetros farmacocinéticos após doses múltiplas orais de fostensavir 600 mg duas vezes ao dia e indivíduos saudáveis e indivíduos adultos vivendo com HIV-1 e altamente experimentados são ilustrados na Tabela 3.

Tabela 3 Parâmetros farmacocinéticos de doses múltiplas de tensavir após administração oral de Rukobia 600 mg duas vezes ao dia

Média do Parâmetro (CV%)	Indivíduos saudáveis[a]	Indivíduos vivendo com HIV-1 altamente experimentados[b]
$C_{máx}$ (µg/mL)	1,64 (45)	1,77 (39,9)
AUC (µg.h/mL)	9,70 (42)	12,90 (46,4)
C_{12} (µg/mL)	0,312 (45)	0,478 (81,5)

a. Com uma refeição padrão.
b. Com base em análises farmacocinéticas populacionais com ou sem alimento, em combinação com outras drogas antirretrovirais.
CV = Coeficiente de Variação.

A biodisponibilidade absoluta de tensavir foi de 26,9% após administração oral de uma dose única de 600 mg de fostensavir.

Efeito de Alimentos
O fostensavir pode ser administrado com ou sem alimentos. A biodisponibilidade de tensavir (AUC) não foi afetada por uma refeição padrão (aproximadamente 423 kcal, 36% de gordura), porém aumentou 81% com uma refeição hiperlipídica (aproximadamente 985 kcal, 60% de gordura) e não é considerada clinicamente significativa. Independentemente do teor calórico e lipídico, o alimento não afetou a $C_{máx}$ plasmática de tensavir.

Distribuição
De acordo com dados *in vivo*, o tensavir liga-se (cerca de 88%) às proteínas plasmáticas humanas. Albumina sérica humana é o principal contribuinte para a ligação às proteínas plasmáticas de tensavir em humanos. O volume de distribuição de tensavir em estado de equilíbrio (Vss) após administração intravenosa é calculado em 29,5 L. A proporção sangue-plasma de $C_{máx}$ total de radiocarbono foi de aproximadamente 0,74, indicando associação mínima de tensavir ou seus metabólitos aos eritrócitos. *Ex vivo*, a proporção sangue-plasma (determinada em 300, 1000 e 10.000 nanogramas/mL) variou de 0,785 a 0,963 [média (DP) geral de 0,869 ± 0,0599] sem dependência aparente da concentração na variação de concentração testada.
A fração livre de tensavir no plasma foi de aproximadamente 12 a 18% em indivíduos saudáveis, 23% em indivíduos com comprometimento hepático grave e 19% em indivíduos com comprometimento renal grave, e 12% em pacientes vivendo com HIV-1.

Metabolismo
In vivo, tensavir é metabolizado primariamente via hidrólise de esterase (36,1% da dose administrada) e secundariamente por vias oxidantes mediadas por CYP3A4 (21,2% da dose administrada). Outros metabólitos diferentes de CYP3A4 totalizam 7,2% da dose administrada. Glicuronidação é uma via metabólica menor (<1% da dose administrada).
O tensavir é extensamente metabolizado, representando o fato de que apenas 3% da dose administrada são recuperados na urina e fezes humanas. O tensavir é biotransformado em dois metabólitos inativos circulantes predominantes, BMS-646915 (um produto de hidrólise) e BMS-930644 (um produto de N-dealquilação). Fármacos indutores potentes da CYP3A são contraindicados com fostensavir (ver Contraindicações e Interações Medicamentosas).

Eliminação
O tensavir tem uma meia-vida terminal de aproximadamente 11 horas. A depuração plasmática do tensavir após administração intravenosa foi de 17,9 L/h, e a depuração aparente (CL/F) após administração oral foi de 66,4 L/h. Após a administração oral de uma dose única de 300 mg de ^{14}C-fostensavir em um estudo de balanço de massa em humanos, 51% e 33% da radioatividade foram recuperados na urina e fezes, respectivamente. Com base na limitada coleta de bile neste estudo (3 a 8 horas após a dose), a eliminação biliar representou 5% da dose radioativa, sugerindo que uma fração de excreção fecal é de excreção biliar.

Populações especiais de pacientes
Crianças
A farmacocinética de tensavir não foi avaliada em crianças menores de 18 anos.

Idosos
A análise de farmacocinética populacional de tensavir com uso de dados em adultos vivendo com HIV-1 demonstrou que a idade não teve efeito clinicamente relevante na exposição ao tensavir. Os dados farmacocinéticos para tensavir em indivíduos de 65 anos ou mais são limitados. Pacientes idosos poderão ser mais suscetíveis ao prolongamento do intervalo QT induzido pela droga (ver Advertências e Precauções).

Disfunção renal
Não é necessário ajuste de dose de fostensavir em pacientes com disfunção renal leve, moderada ou grave e para pacientes com nefropatia em estágio terminal (ESRD). O efeito do comprometimento renal na exposição ao tensavir após uma dose única de 600 mg de fostensavir foi avaliado em um estudo aberto em 30 indivíduos adultos com função renal normal, comprometimento renal leve, moderado e grave e indivíduos com ESRD em hemodiálise (n=6 por grupo). A classificação de função renal se baseou na taxa de filtração glomerular estimada (TFGe), como segue: 60 ≤ TFGe ≤89 (leve), 30 ≤ TFGe <60 (moderada), TFGe <30 (grave) e ESRD em hemodiálise) mL/min/1,73 m^2. Não houve efeito do comprometimento renal nos parâmetros de exposição farmacocinética ($C_{máx}$ e AUCs) de tensavir (total e não ligada) com base na TFGe e depuração de creatinina (CLcr). O fostensavir poderá ser administrado a pacientes com ESRD sem relação ao momento de hemodiálise, uma vez que tensavir não foi prontamente eliminado por hemodiálise, com aproximadamente 12,3% da dose administrada removidos durante a sessão de 4 horas de hemodiálise. A hemodiálise iniciada 4 horas após a administração de tensavir foi associada a um aumento médio de 46% na $C_{máx}$ plasmática total de tensavir e redução média de 11% na AUC em relação à farmacocinética sem hemodiálise.

Disfunção hepática
Não é necessário ajuste de dose de fostensavir em pacientes com disfunção hepática leve, moderada e grave. O efeito do comprometimento hepático na exposição a tensavir após uma dose única de 600 mg de fostensavir foi avaliado em um estudo aberto em 30 indivíduos adultos com função hepática normal (n=12), comprometimento hepático leve (classe A de Child-Pugh, n=6), moderado (classe B de Child-Pugh, n=6) e grave (classe C de Child-Pugh, n=6). As exposições total e não ligada a tensavir aumentaram conforme o aumento da gravidade de comprometimento hepático classificado por classes de Child-Pugh. Em pacientes com comprometimento hepático leve a grave, o aumento da exposição a $C_{máx}$ e AUC não ligadas e totais foi de 1,2 a 2,2 vezes; contudo, os limites superiores do IC de 90% bicaudal para o impacto do comprometimento hepático na $C_{máx}$ plasmática total e não ligada de tensavir são menores que o limiar de $C_{máx}$ estabelecidos com base na exposição-resposta a tensavir (ver Efeitos no Eletrocardiograma, acima).

Gênero
As análises farmacocinéticas populacionais não indicaram efeito clinicamente relevante do gênero na exposição ao tensavir. Dos 764 indivíduos incluídos na análise, 216 (28%) eram do gênero feminino.

Raça
As análises farmacocinéticas populacionais não indicaram efeito clinicamente relevante da raça na exposição ao tensavir. Dos 764 indivíduos incluídos na análise, 490 (64%) eram brancos, 177 (23%) negros/afrodescendentes, 5 (1%) asiáticos e 92 (12%) de outra raça.

Coinfecção por hepatite B ou C
Os dados farmacocinéticos para tensavir em pacientes com coinfecção por vírus de hepatite B e/ou C são limitados.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Rukobia é contraindicado para pacientes que demonstraram hipersensibilidade a fostensavir ou a quaisquer componentes da formulação do produto.
Rukobia é contraindicado em combinação com fortes indutores potentes da CYP3A4, incluindo, mas não se limitando a carbamazepina, fenitoína (anticonvulsivantes), mitotano (antineoplásico), enzalutamida (inibidor de receptor de andrógeno), rifampicina (antimicobacteriano) e Erva de São João (*Hypericum perforatum*, suplemento fitoterápico), já que podem ocorrer diminuições significativas nas concentrações plasmáticas de temsavir (porção ativa do fostemsavir) o que pode resultar na perda de resposta virológica. (ver Interações Medicamentosas).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Síndrome de Reconstituição Imune
Pacientes vivendo com HIV que têm imunodeficiência acentuada por ocasião do início da terapia antirretroviral (TARV) podem apresentar uma reação inflamatória a infecções oportunistas assintomáticas ou residuais, que causa distúrbios clínicos graves ou agravamento dos sintomas. Em geral, essas reações foram observadas nas primeiras semanas ou meses após o início da TARV. Alguns exemplos pertinentes são a retinite por citomegalovírus, as infecções micobacterianas generalizadas e/ou focais e a pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii*) . É preciso avaliar sem demora quaisquer sintomas inflamatórios e iniciar o tratamento, quando necessário. Também foi relatada a ocorrência de distúrbios autoimunes (como doença de Graves, polimiosite e síndrome de Guillain-Barré) nos casos de reconstituição imune, porém o tempo até que se iniciem é mais variável e esses distúrbios podem ocorrer muitos meses depois de iniciado o tratamento e, às vezes, têm apresentação atípica.

Prolongamento do Intervalo QTc
Em participantes saudáveis do estudo, uma dose supraterapêutica de **Rukobia** (2400 mg duas vezes ao dia) demonstrou prolongar substancialmente o intervalo QTc do eletrocardiograma (ver Características Farmacológicas). **Rukobia** deverá ser utilizado com cautela em pacientes com um histórico de prolongamento do intervalo QT, quando administrado concomitantemente com um medicamento com risco conhecido de Torsade de Pointes (por exemplo, amiodarona, disopiramida, dofetilida, ibutilida, procainamida, quinidina ou sotalol) ou em pacientes com cardiopatia preexistente relevante. Pacientes idosos poderão ser mais suscetíveis ao prolongamento do intervalo QT induzido por medicamento.

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde
Rukobia® Comprimidos revestidos de liberação prolongada

Este medicamento pode potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que aumenta o risco de ataque de arritmias ventriculares graves do tipo "torsades de pointes", que é potencialmente fatal (morte súbita).

Pacientes coinfectados pelo vírus da Hepatite B ou C
O monitoramento da bioquímica hepática é recomendado em pacientes com coinfecção por hepatite B e/ou C. Deve ser aplicada especial diligência em iniciar ou manter uma terapia eficaz para hepatite B (consultando as diretrizes de tratamento) quando se inicia uma terapia com **Rukobia** em pacientes coinfectados pelo vírus da hepatite B.
Elevações nas transaminases hepáticas foram observadas em uma proporção maior de indivíduos com coinfecção pelo vírus da hepatite B e/ou C comparado com aqueles com monoinfecção por HIV. Algumas dessas elevações nas transaminases foram consistentes com a reativação da hepatite B, particularmente no ambiente onde a terapia com anti-hepatite foi suspensa.

Infecções oportunistas
Pacientes tratados com **Rukobia** ou qualquer outra terapia antirretroviral ainda podem ter infecções oportunistas e outras complicações da infecção por HIV. Portanto, os pacientes devem permanecer sob rigorosa observação clínica por médicos com experiência no tratamento dessas doenças associadas ao HIV.

Interações Medicamentosas
É necessário ter cuidado com a coadministração de medicamentos (prescritos ou de venda livre) que possam modificar a exposição ao tensavir, componente ativo de fostensavir, ou que possam ter sua exposição modificada pelo tensavir (ver Contraindicações e Interações Medicamentosas). O aumento da exposição ao tensavir poderá aumentar o risco de prolongamento do Intervalo QTc (ver Prolongamento do Intervalo QTc, acima e Características Farmacológicas), bem como a redução da exposição ao temsavir pode levar à perda do efeito terapêutico de **Rukobia** e possível desenvolvimento de resistência.
A coadministração de **Rukobia** com elbasvir/grazoprevir não é recomendada, uma vez que as concentrações aumentadas de grazoprevir podem aumentar o risco de elevações de ALT (ver Interações Medicamentosas).
São recomendadas modificações de dose e/ou titulação cuidadosa para determinadas estatinas que são substratos de OATP1B1/3 ou BCRP (rosuvastatina, atorvastatina, pitavastatina, sinvastatina e fluvastatina) quando coadministradas com **Rukobia** (ver Interações Medicamentosas).
Quando **Rukobia** foi coadministrado com contraceptivos orais, o tensavir aumentou as concentrações de etinilestradiol, e recomenda-se cautela particularmente em pacientes com fatores de risco adicionais para eventos tromboembólicos. Doses de terapias à base de estrógeno, incluindo contraceptivos orais, não deverão conter mais de 30 µg de etinilestradiol ao dia em pacientes que estão recebendo **Rukobia** (ver Interações Medicamentosas).

Gravidez e Lactação

Fertilidade
Não há dados sobre os efeitos de **Rukobia** na fertilidade masculina nem feminina. Estudos em animais não indicam efeitos de fostensavir na fertilidade masculina ou feminina em doses clinicamente relevantes (ver Informações Não Clínicas).

Gravidez
Não há estudos adequados e bem controlados de fostensavir em mulheres grávidas. O efeito de **Rukobia** na gestação humana é desconhecido. Estudos em animais não indicam efeitos de fostensavir no desenvolvimento embriofetal em exposições clinicamente relevantes. O fostensavir foi associado a achados de toxicidade do desenvolvimento em estudos de reprodução em animais em exposições substancialmente mais elevadas que a dose terapêutica na presença de toxicidade materna. O tensavir demonstrou atravessar a placenta em um estudo de distribuição em animais após administração de fostensavir radiomarcado (ver Informações Não Clínicas).
Rukobia deverá ser utilizado durante a gestação apenas se o benefício esperado justificar o possível risco ao feto.

Lactação
Os especialistas da área de saúde recomendam que, sempre que possível, as mulheres vivendo com HIV não amamentem seus bebês para evitar a transmissão do HIV. Em situações em que o uso de fórmulas infantis não é viável e o aleitamento materno durante o tratamento antirretroviral for considerado, devem ser seguidos os guias locais para amamentação e tratamento.
De acordo com dados obtidos em animais, presume-se que o tensavir seja secretado no leite humano, embora não haja confirmação disso em seres humanos. O fostensavir foi associado à redução da sobrevida de filhotes durante o período máximo de lactação em um estudo em animais em exposições substancialmente mais elevadas que a dose terapêutica (ver Informações Não Clínicas). Portanto, recomenda-se que, quando possível, mulheres vivendo com HIV não amamentem enquanto estiverem fazendo uso de **Rukobia**.

Categoria C de risco na gravidez.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.
Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.
Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro vermelho que podem, eventualmente, causar reações alérgicas

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas
Não houve estudos para investigar o efeito de **Rukobia** sobre a capacidade de dirigir ou operar máquinas. É preciso levar em conta o estado clínico do paciente e o perfil de eventos adversos de **Rukobia** ao avaliar essa capacidade.

Informações Não-Clínicas

Carcinogênese/Mutagênese

Fostensavir e tensavir não foram mutagênicos nem clastogênicos com uso de testes *in vitro* em bactérias e cultura de células de mamíferos, e nem em teste do micronúcleo *in vivo* em ratos. O fostensavir não foi carcinogênico em estudos de longo prazo em camundongos e ratos após administração por gavagem oral por até 26 e 100 semanas, respectivamente.

Toxicologia Reprodutiva

Fertilidade
A administração oral de fostensavir não causou efeitos adversos na fertilidade masculina ou feminina em ratos em doses de até 300 mg/kg/dia em machos e 600 mg/kg/dia em fêmeas (>100 vezes a exposição clínica humana com base na AUC a 600 mg duas vezes ao dia). Os efeitos em machos incluíram achados patológicos microscópicos dose-dependentes nos testículos e epidídimo, reduções nos pesos da próstata/vesícula seminal e redução da densidade do esperma (em >85 vezes a exposição clínica humana com base na AUC a 600 mg duas vezes ao dia), com redução da motilidade e aumento do esperma anormal (em >95 vezes a exposição clínica humana com base na AUC a 600 mg duas vezes ao dia). Estes achados não foram considerados clinicamente relevantes.

Gravidez
Não foram observadas anormalidades fetais após administração oral de fostensavir a ratas prenhes durante organogênese na dose de 600 mg/kg/dia [>100 vezes a exposição prevista humana à dose máxima recomendada em humanos (MRHD)]. Não foram observados efeitos adversos na gestação, parto ou desenvolvimento fetal e inicial da prole quando fostensavir foi administrado em doses orais de até 300 mg/kg/dia até a gestação e lactação (>100 vezes a exposição humana na MRHD).
Contudo, a administração oral de fostensavir a ratas prenhes resultou em anormalidades fetais (fenda palatina, olhos abertos, focinho encurtado, microstomia, boca/mandíbula mal alinhada e protrusão da língua) e reduções nos pesos corporais fetais na presença de maternotoxicidade (reduções nos pesos corporais e consumo de alimento) quando administrado na dose de 1000 mg/kg/dia (>200 vezes a exposição prevista humana na MRHD).
Não foram evidentes efeitos adversos na sobrevida embrionária e pesos fetais após administração oral de fostensavir a coelhas prenhes durante a organogênese na dose de 50 mg/kg/dia (>30 vezes a exposição prevista humana na MRHD). As reduções nos pesos corporais fetais e mortes embrionárias foram evidentes em >65 vezes a exposição na MRHD. Em doses iguais ou maiores que 250 mg/kg/dia (>100 vezes as exposições na MRHD), a administração oral de fostensavir a coelhas prenhes resultou em abortos na presença de maternotoxicidade grave (mortes e inapetência, perda de peso corporal).
Em um estudo de distribuição em ratas prenhes, a radioatividade derivada de fostensavir (isto é, tensavir e/ou metabólitos derivados de tensavir) atravessou a placenta e foi detectável no tecido fetal.

Lactação
Em um estudo de desenvolvimento pré e pós-natal em ratos, a exposição lactacional na dose de 300 mg/kg/dia (correspondendo a um múltiplo de exposição plasmática >100 vezes a humana com base na AUC na dose de 600 mg duas vezes ao dia) foi associada à redução da sobrevida neonatal a partir dos dias pós-natais 7 a 14.

Toxicologia e/ou farmacologia animal
O fostensavir foi avaliado em estudos de toxicidade de doses repetidas em ratos (até 26 semanas) e em cães (até 39 semanas). Os principais achados foram toxicidade testicular (degeneração do epitélio seminífero, reduções na motilidade dos espermatozoides e alterações morfológicas do esperma), nefrotoxicidade (reduções no pH urinário, dilatação tubular renal, aumento do peso renal e volume urinário), toxicidade adrenal (angiectasia, aumento do tamanho e peso da glândula) e hepatotoxicidade (depósitos de pigmento biliar nos canalículos hepáticos e depósitos de pigmento lipofuscina nas células de Kupffer). Estes achados foram observados apenas em ratos (em exposições sistêmicas ≥30 vezes a exposição clínica humana com base na AUC na dose de 600 mg duas vezes ao dia), exceto hepatotoxicidade relatada em cães (em múltiplos de exposição ≥3). A maior parte destes efeitos foram dependentes da duração e reversíveis após a interrupção do tratamento.

Populações Especiais
Ver Populações Especiais de Pacientes em Características Farmacológicas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeito do fostensavir na farmacocinética de outros agentes
Não são esperadas interações significativas quando fostensavir é administrado concomitantemente com substratos de citocromo P_{450} (CYPs), uridina difosfato glicuronosiltransferase (UGTs), glicoproteína P (P-gp), proteína de resistência a várias drogas (MRP)2, bomba de exportação de sais biliares (BSEP), polipeptídeo cotransportador de sódio/taurocolato (NTCP), transportador de ânion orgânico (OAT)1, OAT3, transportadores de cátion orgânico (OCT)1 e OCT2 com base em dados *in vitro* e de interação medicamentosa clínica.
In vitro, tensavir não foi um inibidor clinicamente relevante de outros transportadores, enzimas CYP principais ou UGTs (IC_{50} >40 µM). Além disso, tensavir não induziu enzimas CYP *in vitro*.
In vitro, tensavir inibiu polipeptídeos transportadores de ânion orgânico (OATP)1B1 e OATP1B3 (IC_{50} = 32 e 16 µM, respectivamente). Além disso, tensavir e seus dois metabólitos (BMS-646915 e BMS-930644) inibiram a proteína de resistência do câncer de mama (BCRP) (IC_{50} = 12, 35 e 3,5 a 6,3 µM, respectivamente). Com base nestes dados, é esperado que tensavir afete a farmacocinética de fármacos substratos de OATP1B1/3 ou BCRP (por exemplo, rosuvastatina, atorvastatina, sinvastatina, pitavastatina e fluvastatina).
Portanto, são recomendadas alterações na dose e/ou titulação cautelosa da dose para determinadas estatinas.
Com base nos dados *in vitro*, tensavir e seus dois metabólitos (BMS-930644 e BMS-646915) inibiram a proteína transportadora do sistema de efluxo de múltiplos fármacos e toxinas (MATE)1/2K. Contudo, esta interação provavelmente não será de significância clínica.
BMS-930644, um metabólito de tensavir, inibiu CYP3A4, BCRP, MATE2K e OCT1 com valores de IC_{50} <10 µM. No entanto, uma vez que as concentrações circulantes de BMS-930644 são baixas [$C_{máx}$ de aproximadamente 458 ng/mL (~1 µM) com fostensavir 600 mg duas vezes ao dia], interações clinicamente significativas são improváveis.

Efeito de outros agentes na farmacocinética do tensavir

O tensavir é um substrato de P-gp e BCRP, porém não de OATP1B1 ou OATP1B3. Sua biotransformação em dois metabólitos circulantes, BMS-646915 e BMS-930644, é mediada por esterases não identificadas (36,1%) e pela enzima CYP3A4 (21,2%), respectivamente. As exposições ao tensavir podem ser influenciadas por moduladores da atividade de CYP3A4, P-gp e/ou BCRP. Contudo, devido à via primária de metabolismo por esterase, espera-se que os efeitos sejam menores que os de substratos metabolizados primariamente pela CYP3A4. Quando fostensavir foi coadministrado com rifampicina, um indutor potente da CYP3A, foi observada uma redução significativa nas concentrações plasmáticas de tensavir. Reduções significativas nas concentrações plasmáticas de tensavir também poderão ocorrer quando fostensavir foradministrado concomitantemente com outros indutores potentes de CYP3A, podendo resultar em perda da resposta virológica (ver Contraindicações).

O fostensavir poderá ser coadministrado com inibidores potentes de CYP3A4, BCRP e/ou P-gp (por exemplo, claritromicina, itraconazol, posaconazol e voriconazol) sem ajuste de dose, com base nos resultados de estudos de interação medicamentosa com cobicistate e ritonavir.
As interações medicamentosas selecionadas são apresentadas na Tabela 4. As recomendações se baseiam em estudos de interação medicamentosa ou interações previstas em razão da magnitude esperada da interação e/ou da possibilidade de eventos adversos graves ou de perda de eficácia.

Tabela 4 Interações medicamentosas

Classe do fármaco concomitante: nome do fármaco	**Efeito sobre a concentração de tensavir ou do fármaco concomitante**	**Comentário clínico**
Antirretrovirais		
Inibidor de Entrada: maraviroque (MVC)	tensavir ↔ $C_{máx}$ ↑ 13% AUC ↑ 10% C_{τ} ↓ 10% MVC ↔ AUC ↑ 25% $C_{máx}$ ↑ 1% C_{τ} ↑ 37%	Não é necessário ajuste de dose de quaisquer um dos fármacos.
Inibidor de Integrase: raltegravir (RAL)	tensavir ↔* RAL ↔*	Não é necessário ajuste de dose de quaisquer um dos fármacos.
Inibidor Não Nucleosídeo da Transcriptase Reversa: efavirenz (EFV)	tensavir ↓	Esta interação não foi estudada. É esperado que o efavirenz reduza as concentrações plasmáticas de tensavir sem impacto clinicamente relevante. Não é necessário ajuste de dose de quaisquer um dos fármacos.
Inibidor Não Nucleosídeo da Transcriptase Reversa: etravirina (ETR) sem reforço de inibidor da protease	tensavir ↓ AUC ↓ 50% $C_{máx}$ ↓ 48% C_{τ} ↓ 52% ETR ↔	A etravirina reduziu as concentrações plasmáticas de tensavir. Uma vez que esta redução não foi clinicamente relevante, não é necessário ajuste de dose de quaisquer um dos fármacos.
Inibidor Não Nucleosídeo da Transcriptase Reversa: nevirapina (NVP)	tensavir ↓	Esta interação não foi estudada. É esperado que o efavirenz reduza as concentrações plasmáticas de tensavir sem impacto clinicamente relevante. Não é necessário ajuste de dose de quaisquer um dos fármacos.
Inibidor Nucleosídeo da Transcriptase Reversa: tenofovir (TDF)	tensavir ↔ AUC ↔ $C_{máx}$ ↓ 1% C_{τ} ↑ 13% TDF ↑ AUC ↑ 19% $C_{máx}$ ↑ 18% C_{τ} ↑ 28%	Não é necessário ajuste de dose de quaisquer um dos fármacos.
Inibidor Nucleosídeo da Transcriptase Reversa: tenofovir alafenamida (TAF)	TAF ↑	Esta interação não foi estudada. É esperado que o tensavir aumente as concentrações plasmáticas do tenofovir alafenamida sem impacto clinicamente relevante. As bulas dos medicamentos contendo TAF devem ser consultadas, quando administrados concomitantemente.
Potencializador Farmacocinético: cobicistate (COBI)	tensavir ↑ AUC ↑ 93% $C_{máx}$ ↑ 71% C_{τ} ↑ 136%	O cobicistate aumentou as concentrações plasmáticas de tensavir sem impacto clinicamente relevante. Não é necessário ajuste de dose de quaisquer um dos fármacos.
Potencializador Farmacocinético: ritonavir	tensavir ↑ AUC ↑ 45% $C_{máx}$ ↑ 53% C_{τ} ↑ 44%	O ritonavir aumentou as concentrações plasmáticas de tensavir sem impacto clinicamente relevante. Não é necessário ajuste de dose de quaisquer um dos fármacos.

	RTV ↔	
Inibidor da Protease: atazanavir (ATV)/ritonavir (RTV)	tensavir ↑ AUC ↑54% $C_{máx}$ ↑ 68% C_{τ} ↑ 57% ATV ↔ RTV ↔	A combinação atazanavir/ritonavir aumentou as concentrações de tensavir sem impacto clinicamente relevante. Não é necessário ajuste de dose de quaisquer um dos fármacos.
Inibidor da Protease: darunavir (DRV)/cobicistate	tensavir ↑ AUC ↑ 97% $C_{máx}$ ↑ 79% C_{τ} ↑ 124%	A combinação darunavir/cobicistate aumentou as concentrações plasmáticas de tensavir sem impacto clinicamente relevante. Não é necessário ajuste de dose.
Inibidor da Protease: darunavir (DRV)/ritonavir	tensavir ↑ AUC ↑ 63% $C_{máx}$ ↑ 88% DRV ↔ AUC ↓ 6% $C_{máx}$ ↓ 2% C_{τ} ↓ 5% RTV ↔ AUC ↑ 15% $C_{máx}$ ↔ C_{τ} ↑ 19%	A combinação darunavir/ritonavir aumentou as concentrações plasmáticas de tensavir sem impacto clinicamente relevante. Não é necessário ajuste de dose de quaisquer um dos fármacos quando coadministrados.
Inibidor de Protease: darunavir (DRV)/ritonavir + etravirina	tensavir ↑ AUC ↑ 34% $C_{máx}$ ↑ 53% C_{τ} ↑ 33% darunavir ↓ AUC ↓ 6% $C_{máx}$ ↓ 5% C_{τ} ↓ 12% ritonavir ↑ AUC ↑ 9% $C_{máx}$ ↑ 14% C_{τ} ↑ 7% etravirina ↔ AUC ↑ 28% $C_{máx}$ ↑ 18% C_{τ} ↑ 28%	A combinação darunavir/ritonavir coadministrada com etravirina aumentou as concentrações plasmáticas de tensavir sem impacto clinicamente relevante. Não é necessário ajuste de dose de quaisquer um dos fármacos quando coadministrados.
Outros fármacos		
buprenorfina/naloxona	buprenorfina ↔ AUC ↑30 % $C_{máx}$ ↑ 24% norbuprenorfina ↔ AUC ↑ 39 % $C_{máx}$ ↑ 24%	Não é necessário ajuste de dose.
metadona	metadona ↔ R-metadona AUC ↑ 13% $C_{máx}$ ↑ 15% S-metadona AUC ↑ 15% $C_{máx}$ ↑ 15%	Não é necessário ajuste de dose.
Antagonistas de Receptor H_2: famotidina	tensavir ↔ AUC ↑ 4% $C_{máx}$ ↑ 1% C_{τ} ↓ 10%	Não é necessário ajuste de dose quando combinado com fármacos que aumentam o pH gástrico.
Contraceptivos orais: etinilestradiol (EE)	EE ↑ AUC ↑ 39%	A dose de etinilestradiol não deverá exceder 30 µg ao dia. Aconselha-se cautela, particularmente, em pacientes com fatores

	$C_{máx}$ ↑ 40% C_{τ} ↓ 10%	de risco adicionais para eventos tromboembólicos (ver Advertências e Precauções).
acetato de noretisterona (NE)	NE ↔ AUC ↑ 8% $C_{máx}$ ↑ 8%	Não é necessário ajuste de dose.
rifabutina	tensavir ↓ AUC ↓ 30% $C_{máx}$ ↓ 27% C_{τ} ↓ 41%	A rifabutina reduziu as concentrações plasmáticas de tensavir sem impacto clinicamente relevante. Não é necessário ajuste de dose.
rifabutina + ritonavir	tensavir ↑ AUC ↑ 66% $C_{máx}$ ↑ 50% C_{τ} ↑ 158%	A rifabutina administrada concomitantemente com ritonavir aumentou as concentrações plasmáticas de tensavir sem impacto clinicamente relevante. Não é necessário ajuste de dose.
rifampicina	tensavir ↓ AUC ↓ 82% $C_{máx}$ ↓ 76%	Poderá levar a uma perda de resposta virológica ao fostensavir devido a reduções significativas nas concentrações plasmáticas de tensavir causadas por indução potente da CYP3A. Portanto, o uso concomitante de fostensavir e rifampicina é contraindicado. Embora não estudado, o uso concomitante de fostensavir e outros indutores potentes da CYP3A4 é contraindicado. Estes incluem, mas não se limitam a: carbamazepina, fenitoína (anticonvulsivantes); mitotano (antineoplásico); enzalutamida (inibidor de receptor de andrógeno) e Erva de São João (*Hypericum perforatum*, suplemento fitoterápico).
Inibidores da HMG CO-A redutase: rosuvastatina atorvastatina pitavastatina fluvastatina sinvastatina	rosuvastatina ↑ AUC ↑ 69% $C_{máx}$ ↑ 78%	A coadministração de fostensavir aumenta as concentrações plasmáticas de rosuvastatina causadas pela inibição de OATP1B1/3 e/ou BCRP pelo tensavir. Utilizar a menor dose inicial possível de rosuvastatina com monitoramento cauteloso. Embora não estudado, utilizar a menor dose inicial possível de outras estatinas substratos de OATP1B1/3 e/ou BCRP com monitoramento cauteloso quanto a eventos adversos associados a inibidor da HMG CO-A redutase.
pravastatina	pravastatina ↑	Embora não estudado, não são esperados aumentos clinicamente relevantes nas concentrações plasmáticas de pravastatina, por não ser um substrato de BCRP. Não se espera ajuste de dose.
Antivirais de ação direta no vírus da Hepatite C (HCV DAAs): elbasvir/grazoprevir	grazoprevir ↑	Esta interação não foi estudada. O tensavir pode aumentar as concentrações plasmáticas de grazoprevir para um nível clinicamente relevante, causado pela inibição de OATP1B1/3 pelo tensavir. A coadministração de fostensavir com elbasvir/grazoprevir não é recomendada, uma vez que concentrações mais elevadas de grazoprevir podem aumentar o risco de elevações de ALT.
sofosbuvir ledipasvir velpatasvir voxilaprevir ombitasvir paritaprevir dasabuvir glecaprevir pibrentasvir daclatasvir	HCV DAA ↑	Embora não estudado, tensavir poderá aumentar as concentrações plasmáticas de outros HCV DAAs sem impacto clinicamente relevante. Não é necessário ajuste de dose.

Abreviações: ↑ = aumento; ↓ = diminuição; ↔ = sem alteração importante; AUC = área sob a curva de concentração *versus* tempo; $C_{máx}$ = concentração máxima observada, C_{τ} = concentração no fim do intervalo entre doses.
* = Utilizando comparações de estudos cruzados com os dados farmacocinéticos históricos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de Armazenamento
Mantenha o produto na embalagem original e em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). O prazo de validade é de 36 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem externa do produto.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspectos físicos / Características organolépticas
Comprimidos revestidos de cor bege, biconvexos, ovais, gravados com 'SV 1V7' em um lado e lisos do outro lado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia
A terapia deverá ser iniciada por um médico com experiência no tratamento de infecção por HIV.
Rukobia pode ser administrado com ou sem alimentos.
Os comprimidos de **Rukobia** devem ser engolidos inteiros e não devem ser mastigados, amassados ou partidos.

Método de Administração

Adultos
A dose recomendada de **Rukobia** é de 600 mg duas vezes ao dia.

Adolescentes e Crianças
Rukobia não é recomendado em crianças menores de 18 anos de idade devido à ausência de dados de segurança e eficácia.

Idosos
Há dados limitados disponíveis sobre o uso de **Rukobia** em pacientes de 65 anos de idade ou mais. Contudo, não há evidência de que pacientes idosos necessitem de uma dose diferente da administrada a adultos mais jovens (ver Populações Especiais de Pacientes, em Características Farmacológicas).

Comprometimento renal
Não é necessário ajuste de dose de **Rukobia** para pacientes com comprometimento renal e aqueles em hemodiálise (ver Populações Especiais de Pacientes, em Características Farmacológicas).

Comprometimento hepático
Não é necessário ajuste de dose em pacientes com comprometimento hepático (ver Populações Especiais de Pacientes, em Características Farmacológicas).

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Dados de estudos clínicos
Um total de 620 indivíduos vivendo HIV-1 receberam no mínimo uma dose de **Rukobia** como parte de um estudo clínico controlado.
A segurança e a tolerabilidade da dose recomendada de **Rukobia** foram avaliadas em um estudo de fase III, parcialmente randomizado, duplo-cego, controlado com placebo (BRIGHTE [205888]) realizado em 371 indivíduos adultos altamente experimentados (ver Resultados de Eficácia). Na Coorte Randomizada, 272 indivíduos receberam cegamente fostensavir 600 mg duas vezes ao dia (n = 203) ou placebo (n = 69), além de seu regime atualmente em falha terapêutica, por 8 dias de monoterapia funcional. Após o Dia 8, os indivíduos randomizados receberam abertamente fostensavir 600 mg duas vezes ao dia, mais uma terapia de base otimizada (TBO). Na Coorte não Randomizada, 99 indivíduos receberam fostensavir 600 mg duas vezes ao dia, mais TBO a partir do Dia 1.
As reações adversas a medicamentos (RAMs) identificadas no estudo clínico de fase III, que incluíram um total de 370 indivíduos que receberam no mínimo uma dose de **Rukobia** 600 mg duas vezes ao dia, são listadas abaixo por classe de sistemas de órgãos MedDRA e frequência. As definições de frequência usadas são: muito comum (≥1/10), comum (≥1/100 e < 1/10), incomum (≥ 1/1.000 e < 1/100), rara (≥ 1/10.000 e < 1/1.000) e muito rara (< 1/10.000), incluindo-se relatos isolados. Para muitas das reações adversas ao fármaco listadas, não está claro se estão relacionadas a **Rukobia** ou aos outros medicamentos utilizados no tratamento da infecção por HIV ou se são resultantes do processo da doença subjacente.

Reações muito comuns (>1/10): cefaleia, diarreia, náusea, dor abdominal[4], vômito, *rash*[7],

Reações comuns (>1/100 e <1/10): síndrome inflamatória de reconstituição imune[1] (ver Advertências e Precauções), insônia, tontura, neuropatia periférica[2], sonolência, disgeusia, prolongamento do intervalo QT ao eletrocardiograma[3] (ver Advertências e Precauções), dispepsia, aumento de transaminases[5,6], prurido[8], mialgia, fadiga, astenia, aumento dos níveis séricos de creatinina[6], aumento de creatina fosfoquinase sérica[6].

[1]Inclui resposta inflamatória de reconstituição imune do sistema nervoso central e síndrome inflamatória de reconstituição imune.
[2]Inclui neuropatia periférica e neuropatia sensorial periférica.
[3]Com base no número de indivíduos que atenderam aos critérios de descontinuação de QTc; todos os relatos foram assintomáticos.
[4]Inclui desconforto abdominal, dor abdominal e dor abdominal alta.
[5]Inclui aumento de ALT, aumento de AST, aumento de enzima hepática e aumento de transaminases.
[6]As elevações assintomáticas em creatinina, creatina fosfoquinase e enzimas hepáticas foram principalmente grau 1 ou 2 e não necessitaram de interrupção do tratamento.
[7]Inclui *rash*, *rash* cutâneo eritematoso, *rash* cutâneo generalizado, *rash* cutâneo macular, *rash* cutâneo maculopapular, *rash* cutâneo pruriginoso e *rash* cutâneo vesicular.
[8]Inclui prurido e prurido generalizado.

Alterações nas bioquímicas laboratoriais

Foram observados aumentos em creatina fosfoquinase (CPK) após tratamento com fostensavir, que foram principalmente leves ou moderados. Estas alterações foram raramente associadas a queixas musculoesqueléticas e não são consideradas clinicamente relevantes.
Os aumentos clinicamente relevantes em creatinina sérica ocorreram primariamente em pacientes com fatores de risco identificáveis para redução de função renal, incluindo histórico médico preexistente de nefropatia e/ou medicações concomitantes conhecidas por causar aumentos em creatinina. Não foi estabelecida uma associação causal entre fostensavir e elevação nos níveis séricos de creatinina.
Foram observados aumentos na bilirrubina direta (conjugada) após tratamento com fostensavir. Os casos de significância clínica foram incomuns e confundidos pela presença de eventos comórbidos graves concomitantes não relacionados à administração com a medicação em estudo (por exemplo, sepse, colangiocarcinoma ou outras complicações de coinfecção por hepatite viral). Nos relatos restantes, as elevações na bilirrubina direta (sem icterícia clínica) foram tipicamente temporárias, ocorreram sem aumentos nas transaminases hepáticas e se resolveram com a continuação de fostensavir. *In vitro*, tensavir e seus metabólitos inibem OATP1B1 e OATP1B3; dois transportadores bem reconhecidos de bilirrubina direta e indireta (não conjugada) (ver Interações Medicamentosas). O fostensavir pode contribuir para elevações em bilirrubina quando administrado concomitantemente com outras drogas conhecidas por causar hiperbilirrubinemia, ou quando administrado em pacientes com hepatopatia ou que de outro modo apresentam redução da atividade de proteínas de transporte hepático, incluindo pacientes com infecção por HIV.

Dados de pós-comercialização
Sem dados disponíveis.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE
Sinais e sintomas
Atualmente há experiência limitada de superdosagem com **Rukobia**.

Tratamento
Não há tratamento específico para a superdosagem com **Rukobia**. Caso haja superdosagem, o paciente deverá ser tratado com suporte com monitoramento adequado , quando necessário. Uma vez que tensavir é altamente ligado às proteínas hepáticas, é improvável que seja removido em quantidade considerável por diálise.
O tratamento adicional deverá ser instituído de acordo com a indicação clínica ou segundo a recomendação do centro nacional de toxicologia, quando disponível.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS
Registro: 1.0107.0354

Produzido por:
GlaxoSmithKline Manufacturing S.P.A.
Strada Provinciale Asolana n°90 (LOC.SAN POLO), 43056 Torrile (PR), Torrile - Itália

Importado e Registrado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**
Estrada dos Bandeirantes, 8464 – Rio de Janeiro – RJ
CNPJ: 33.247.743/0001-10

VENDA SOB PRESCRIÇÃO.

ou

MINISTÉRIO DA SAÚDE. VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO.
USO SOB PRESCRIÇÃO.

L2020_rukobia_com_rev_lib_prol_GDS05_IPI04

SAC
Serviço de atendimento ao consumidor GSK
0800 701 22 33
br.gsk.com/pt-br/fale-conosco

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 06/05/2025.

Modelo de texto de bula – Paciente

Rukobia® Comprimidos revestidos de liberação prolongada

LEIA ATENTAMENTE ESTA BULA ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
Rukobia
fostensavir trometamol

APRESENTAÇÃO
Comprimidos revestidos de liberação prolongada de 600 mg em cartuchos com 60 comprimidos.

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido revestido de liberação prolongada de **Rukobia** 600 mg contém:
fostensavir.....600 mg (equivalentes a 724,56 mg de fostensavir trometamol)
excipientes*.....q.s.p.....1 comprimido revestido de liberação prolongada

*hiprolose, hipromelose, sílica coloidal hidrofóbica, estearato de magnésio, água purificada e Opadry® II 85F170022 Bege (álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol, talco, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro vermelho).

II - INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?
Rukobia, em combinação com outros medicamentos antirretrovirais (terapia combinada), é indicado para o tratamento da infecção pelo HIV (vírus da imunodeficiência humana) em adultos altamente experimentados ao tratamento e que apresentam dificuldade no controle da infecção pelo HIV com outros antirretrovirais.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?
Rukobia contém a forma inativa do fármaco fostensavir, que é alterado no corpo para a forma ativa do fármaco, tensavir. **Rukobia** é um tipo de medicamento conhecido como antirretroviral, usado no tratamento da infecção pelo HIV. Este pertence a um grupo de fármacos conhecidos como inibidores de ligação e atua através da ligação ao vírus e, portanto, bloqueio da ligação deste às células sanguíneas e consequente infecção destas.
Rukobia não cura a infecção pelo HIV, ele reduz a quantidade do vírus no organismo, mantendo-a num nível baixo. Além disso, promove aumento na contagem das células CD4. O HIV causa uma redução no número e função de células CD4 em seu corpo. As células CD4 são um tipo de glóbulo branco do sangue que exerce papel importante na manutenção de um sistema imune (de defesa) saudável, ajudando a combater as infecções.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
É contraindicada a administração de **Rukobia** a pacientes com hipersensibilidade (alergia) conhecida ao fostensavir ou a algum dos componentes da formulação.
Rukobia é contraindicado em combinação com carbamazepina ou fenitoína (também conhecidos como anticonvulsivantes e utilizados para o tratamento da epilepsia e prevenção de convulsões), mitotano (utilizado para o tratamento de vários tipos de câncer), enzalutamida (utilizado para o tratamento do câncer de próstata), rifampicina (utilizado para o tratamento de algumas infecções bacterianas como tuberculose) e Erva de São João (*Hypericum perforatum*, suplemento fitoterápico).
Caso acredite que qualquer um destes se aplica a você, não tome **Rukobia** antes de verificar com seu médico.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
O uso de **Rukobia** não é recomendado a pacientes menores de 18 anos, uma vez que a segurança e a eficácia do produto não são conhecidas nesta faixa etária.

Você precisa tomar **Rukobia** todos os dias. Este medicamento ajuda a controlar sua infecção e retarda a progressão da doença, mas não cura a infecção por HIV. Você ainda poderá desenvolver outras infecções e doenças associadas à infecção pelo HIV.
Durante o tratamento com **Rukobia**, seu médico irá solicitar exames de sangue regulares para avaliar os níveis de HIV no sangue e verificar efeitos colaterais.
Rukobia poderá causar efeitos colaterais graves. Você deverá se atentar a determinados sintomas durante o tratamento com o produto e informar seu médico.
Não deixe de visitar seu médico regularmente e não interrompa o tratamento com o **Rukobia** sem recomendação médica.

Síndrome de reconstituição imune/ Infecções oportunistas
Pessoas com infecção avançada pelo HIV (AIDS) possuem um sistema imune debilitado e são mais predispostas ao desenvolvimento de infecções sérias (infecções oportunistas). Ao iniciar o tratamento, o sistema imune se fortalece, então o corpo começa a combater as infecções.
Sinais e sintomas inflamatórios de infecções podem ocorrer, devido à melhora da resposta imunológica, permitindo o combate às infecções que podem estar presentes sem sintomas evidentes ou por um distúrbio autoimune (quando o sistema imune ataca o tecido corporal saudável).
Os sintomas dos distúrbios autoimunes podem desenvolver-se muitos meses após o início do tratamento da infecção pelo HIV. Estes podem incluir: fraqueza e/ou dor muscular, dor e inchaço nas articulações, fraqueza nas mãos e pés que avançam para o tronco do corpo, palpitações ou tremores e hiperatividade (inquietação excessiva e excesso de movimentos).
Se você notar qualquer sintoma de infecção, por favor, informe ao seu médico imediatamente. Não tome outros medicamentos para a infecção sem aconselhamento médico.

Problemas cardíacos
Antes do início do tratamento com **Rukobia**, informe seu médico caso apresente ou tenha apresentado um problema cardíaco, ou se você observar quaisquer alterações incomuns no batimento cardíaco (como batimento muito rápido ou muito lento). **Rukobia** pode afetar o ritmo cardíaco.

Pacientes coinfectados pelo vírus da Hepatite B ou C
Caso você apresente ou tenha apresentado alguma doença hepática, incluindo hepatite B e/ou C, seu médico poderá recomendar exames de rotina adicionais, incluindo os de sangue, durante o tratamento com **Rukobia**.

Gravidez e Amamentação
Não existem estudos satisfatórios e bem controlados sobre o uso de **Rukobia** em gestantes. Se você está grávida ou planejando ficar grávida, por favor, informe seu médico antes de usar este medicamento. Ele irá considerar o benefício a você e o risco potencial ao feto pelo uso de **Rukobia** durante a gravidez.
É recomendado que, quando possível, mulheres vivendo com HIV não amamentem seus filhos, para evitar a transmissão do vírus pelo leite materno. Em situações em que o uso de fórmulas infantis não é possível e a amamentação durante o tratamento antirretroviral for considerada, procure orientações com seu médico.
Não se sabe se os componentes de **Rukobia** podem passar para o leite materno e causar algum mal ao bebê. Por isso, informe seu médico caso esteja amamentando ou pensando em amamentar.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro vermelho que podem, eventualmente, causar reações alérgicas

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas
Não houve estudos que analisassem o efeito de Rukobia sobre a capacidade de dirigir ou operar máquinas. Seu médico levará em conta sua condição clínica e o perfil de reações adversas de Rukobia para avaliar sua capacidade de dirigir ou operar máquinas.Populações especiais
Ver Como devo usar este medicamento?, abaixo.

Interações Medicamentosas e com Alimentos
Informe seu médico ou farmacêutico se toma ou tomou recentemente algum outro medicamento ou se começar a tomar novos medicamentos. **Rukobia** também poderá afetar como alguns outros medicamentos funcionam. Estes incluem medicamentos fitoterápicos e demais medicamentos comprados sem prescrição médica.
Rukobia não deve ser administrado com estes medicamentos:

- carbamazepina ou fenitoína (também conhecidos como anticonvulsivantes), utilizados para o tratamento da epilepsia e prevenção de convulsões;
- mitotano, utilizado para o tratamento de vários tipos de câncer;
- enzalutamida, utilizado para o tratamento do câncer de próstata;
- rifampicina, utilizado para o tratamento de algumas infecções bacterianas como tuberculose;
- produtos que contêm Erva de São João (*Hypericum perforatum)*, um suplemento fitoterápico para o tratamento de depressão.

O uso de **Rukobia** não é recomendado com:

- elbasvir/grazoprevir, utilizado para o tratamento da infecção por hepatite C

Informe seu médico se estiver sendo tratado com este medicamento.

Alguns medicamentos podem afetar o funcionamento de **Rukobia** ou podem tornar mais provável que você apresente efeitos colaterais.
Informe seu médico caso esteja tomando qualquer um dos medicamentos listados a seguir:

- amiodarona, disopiramida, dofetilida, ibutilida, procainamida, quinidina ou sotalol, utilizados para o tratamento de condições cardíacas
- estatinas (rosuvastatina, atorvastatina, pitavastatina, sinvastatina ou fluvastatina), utilizadas para reduzir os níveis de colesterol;
- etinilestradiol, utilizado como contraceptivo.

Informe seu médico ou farmacêutico se estiver tomando qualquer um destes. Seu médico poderá decidir ajustar sua dose ou sobre a necessidade de exames de rotina adicionais.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.
Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Cuidados de armazenamento
Mantenha o produto na embalagem original e em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspectos físicos / Características organolépticas
Comprimidos revestidos de cor bege, biconvexos, ovais, gravados com ‘SV 1V7’ em um lado e lisos do outro lado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Modo de uso
A terapia com **Rukobia** deve ser iniciada por um médico com experiência no tratamento da infecção por HIV.
Rukobia pode ser tomado acompanhado ou não de alimentos.
Os comprimidos de Rukobia devem ser engolidos inteiros e não devem ser mastigados, amassados ou partidos.

Posologia

Adultos
A dose recomendada de **Rukobia** é de 600 mg (um comprimido) duas vezes ao dia.

Adolescentes e Crianças
Rukobia não é recomendado em crianças menores de 18 anos de idade devido à ausência de dados de segurança e eficácia.

Idosos
Há dados limitados disponíveis sobre o uso de **Rukobia** em pacientes de 65 anos de idade ou mais. Contudo, não existem evidências de que pacientes idosos necessitem de uma dose diferente da administrada a adultos mais jovens.

Comprometimento renal (nos rins)
Não é necessário ajuste de dose de **Rukobia** para pacientes com comprometimento renal e aqueles em hemodiálise.

Comprometimento hepático (no fígado)
Não é necessário ajuste de dose de **Rukobia** em pacientes com comprometimento hepático.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.
Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
Se você se esquecer de tomar **Rukobia** no horário estabelecido pelo seu médico, tome-o assim que lembrar. Não tome uma dose em dobro para compensar doses esquecidas.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?
Durante o tratamento da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), é difícil determinar se as reações adversas estão relacionadas ao uso de **Rukobia**, aos outros medicamentos utilizados ou à própria doença. Portanto, é muito importante conversar com seu médico sobre quaisquer alterações em sua saúde.
Algumas reações adversas só podem ser observadas através de exames de sangue e podem não aparecer imediatamente após o início do tratamento com **Rukobia**.
Assim como os eventos adversos listados abaixo para **Rukobia**, outras condições poderão se desenvolver durante a terapia combinada para HIV. As reações adversas a seguir foram identificadas em estudos clínicos realizados com **Rukobia**:

Reações muito comuns (ocorrem em 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): dor de cabeça, diarreia, náusea (enjoo), dor no estômago, vômito e erupção cutânea.

Reações comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): sintomas de infecção ou de distúrbios autoimunes (síndrome inflamatória de reconstituição imune), dificuldade para dormir (insônia), tontura, dormência, formigamento ou fraqueza dos braços e pernas (neuropatia periférica), sensação de sono (sonolência), distúrbio de paladar (disgeusia), distúrbio no ritmo cardíaco (prolongamento do intervalo QT ao eletrocardiograma), indigestão (dispepsia), aumento nos níveis de enzimas produzidas no fígado, coceira (prurido), dor muscular (mialgia), falta de energia (fadiga), sensação de fraqueza (astenia), aumento no resultado do exame de sangue para avaliar a função renal (creatinina) e aumento nos níveis de enzimas produzidas nos músculos.

Não tome este medicamento se você tiver uma alteração no coração chamada síndrome congênita de prolongamento do intervalo QT (ou síndrome do QT longo), ou se você já teve algum episódio de ritmo cardíaco anormal, porque pode ser perigoso e provocar alterações do ritmo do coração, inclusive com risco de morte.
Avise seu médico se você tiver bradicardia (diminuição da frequência cardíaca), insuficiência cardíaca ou outras doenças do coração, ou se você souber que tem baixo nível de potássio ou de magnésio no sangue.

Avise seu médico se você estiver utilizando outros medicamentos, especialmente medicamentos que causam prolongamento do intervalo QT (alteração do ritmo do coração no eletrocardiograma), medicamentos para arritmia (para corrigir o ritmo do coração) ou medicamentos diuréticos (remédios para eliminar água do corpo).

Alterações bioquímicas laboratoriais (em exames de sangue)
Os efeitos colaterais comuns que poderão surgir em exames de sangue são: aumento nos níveis de enzimas produzidas nos músculos (creatina fosfoquinase, um indicador de lesão muscular), aumento no resultado do exame de sangue para avaliar a função renal (creatinina, um indicador da função dos rins), aumento nos níveis de enzimas produzidas pelo fígado (aumento de transaminases, um indicador de lesão hepática).
Outras reações adversas podem ocorrer em algumas pessoas, mas a frequência exata é desconhecida: aumento de bilirrubina (uma substância produzida pelo fígado) no sangue.

Dados de pós-comercialização
Sem dados disponíveis.

Avise seu médico imediatamente se você apresentar um ou mais desses sintomas.
Se um ou mais dos sintomas listados nesta bula se agravar ou se você observar algum sintoma que não tenha sido relacionado aqui, informe seu médico ou farmacêutico.

Atenção: este produto é um medicamento novo, e embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, informe seu médico ou cirurgião-dentista.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Sinais e sintomas
A experiência atual com a superdosagem de **Rukobia** é limitada.

Tratamento
Não há tratamento específico para superdosagem com **Rukobia**. Em caso de superdosagem, procedimentos adicionais devem ser realizados conforme indicação de seu médico.
Se acidentalmente você tomar medicamento demais, procure seu médico ou farmacêutico para obter orientações. Se possível, mostre a embalagem de **Rukobia**.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0107.0354

Produzido por:
GlaxoSmithKline Manufacturing S.P.A.
Strada Provinciale Asolana n°90 (LOC.SAN POLO), 43056 Torrile (PR), Torrile - Itália

Importado e Registrado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**
Estrada dos Bandeirantes, 8464 – Rio de Janeiro – RJ
CNPJ: 33.247.743/0001-10

VENDA SOB PRESCRIÇÃO.

ou

MINISTÉRIO DA SAÚDE. VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO.

Modelo de texto de bula – Paciente

Rukobia® Comprimidos revestidos de liberação prolongada

USO SOB PRESCRIÇÃO.

L2020_rukobia_com_rev_lib_prol_GDS05_IPI04

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 06/05/2025.