

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rukobia 600 mg ilgstošās darbības tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra ilgstošās darbības tablete satur fostemsavīra trometamīnu, kas atbilst 600 mg fostemsavīra (*fostemsavirum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Ilgstošās darbības tablete

Smilškrāsas, apvalkotas, abpusēji izliektas, aptuveni 19 mm garas, 10 mm platas un 8 mm biezas ovālas tabletes ar iespaidumu "SV 1V7" vienā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Rukobia kombinācijā ar citiem pretretrovīrusu līdzekļiem ir indicēta tādu pieaugušo ārstēšanai, kuriem ir multirezidenta HIV-1 infekcija un kuriem nav iespējams izveidot citu nomācošu pretvīrusu shēmu (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Rukobia jāparaksta ārstiem, kuriem ir pieredze HIV infekcijas ārstēšanā.

Devas

Ieteicamā deva ir 600 mg fostemsavīra divreiz dienā.

Izlaistas devas

Ja pacients ir izlaidis fostemsavīra devu, viņam tā jālieto, tiklīdz par to atceras, ja vien gandrīz nav pienācis nākamās devas lietošanas laiks. Tad izlaistā deva nav jālieto, un nākamā deva jālieto, kā parasti. Pacientam nav atļauts lietot dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Gados vecāki cilvēki

Deva nav jāpielāgo (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem vai tiem, kuriem veic hemodialīzi, deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Fostemsavīra drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati ir aprakstīti 5.2. apakšpunktā, taču ieteikumus par devu nav iespējams sniegt.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Fostemsavīru var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm (skatīt 5.2. apakšpunktu). Ilgstošās darbības tablete ir jānorij vesela, uzdzerot ūdeni, un to nedrīkst sakost, saspiest un sadalīt.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Lietošana vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A induktoriem, tai skaitā ar karbamazepīnu, fenitoīnu, mitotānu, enzalutamīdu, rifampicīnu un divšķautņu asinszāli (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Imūnās sistēmas reaktivācijas izraisīts iekaisuma sindroms

Uzsākot pretretrovīrusu terapiju (*anti-retroviral therapy*, ART) ar HIV inficētiem pacientiem ar smagu imūndeficītu, var rasties iekaisuma reakcija pret asimptomātiskām vai reziduālām oportūniskām infekcijām, izraisot smagus klīniskus traucējumus vai simptomu pastiprināšanos. Tipiskos gadījumos šādas reakcijas novēro dažu pirmo nedēļu vai mēnešu laikā pēc ART uzsākšanas. Nozīmīgi piemēri ir citomegalovīrusu retinīts, ģeneralizētas un/vai fokālas mikobaktēriju infekcijas un *Pneumocystis jirovecii* (agrāk *P. carinii*) izraisīta pneimonija. Nekavējoties jāizvērtē jebkurš iekaisuma simptoms un, ja nepieciešams, jāuzsāk terapija. Ir saņemti ziņojumi arī par autoimūniem traucējumiem (tādiem kā Greivsa slimība, autoimūns hepatīts, polimiozīts un Gijēna-Barē sindroms), kas rodas imūnās sistēmas reaktivācijas apstākļos; tomēr laiks līdz to rašanās sākumam ir mainīgāks, un šie traucējumi var rasties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas un dažreiz tiem var būt atipiskas izpausmes.

QTc pagarināšanās

Pierādīts, ka par terapeitisko devu lielāka fostemsavīra deva (kad C_{max} ir aptuveni 4,2 reizes augstāka nekā terapeitiskās devas lietošanas gadījumā), būtiski pagarina QTc intervālu elektrokardiogrammā (skatīt 5.1. apakšpunktu). Fostemsavīrs piesardzīgi jālieto pacientiem, kuriem anamnēzē ir QT intervāla pagarināšanās, lietojot vienlaicīgi ar zālēm, kuras rada *Torsade de Pointes* risku (piemēram, ar amiodaronu, dizopiramīdu, ibutilīdu, prokainamīdu, hinidīnu vai sotalolu), un pacientiem, kuriem jau ir nozīmīga sirds slimība. Gados vecāki pacienti var būt jutīgāki pret zāļu lietošanas izraisītu QT intervāla pagarināšanos.

Pacienti ar B vai C hepatīta vīrusa koinfekciju

Pacientiem, kuriem vienlaicīgi ir arī B un/vai C hepatīts, ieteicams uzraudzīt aknu bioķīmisko analīžu rezultātus. Pacientiem ar hronisku B vai C hepatītu, kuri tiek ārstēti ar kombinētu pretretrovīrusu terapiju, ir paaugstināts smagu un potenciāli letālu ar aknām saistītu nevēlamo blakusparādību risks. Ja vienlaicīgi tiek veikta pretvīrusu terapija pret B vai C hepatītu, lūdzu, skatīt arī izmantoto zāļu aprakstus.

Oportūniskas infekcijas

Pacientiem jāpastāsta, ka ar fostemsavīru vai jebkuru citu pretretrovīrusu terapiju nav iespējams izārstēt HIV infekciju un ka viņiem aizvien var rasties oportūniskas infekcijas un citas HIV infekcijas

komplīkācijas. Tādēļ pacientiem jāatrodas tādu ārstu stingrā klīniskā uzraudzībā, kuriem ir pieredze šo ar HIV saistīto slimību ārstēšanā.

Osteonekroze

Lai arī tiek uzskatīts, ka etioloģija ir multifaktoriāla (ieskaitot kortikosteroīdu lietošanu, bifosfonātu lietošanu, alkohola lietošanu, smagu imūnsupresiju, lielu ķermeņa masas indeksu), pacientiem ar progresējošu HIV izraisītu slimību un/vai kombinētas pretretrovīrusu terapijas (*combination antiretroviral therapy*; CART) ilgstošas lietošanas gadījumā ir ziņots par osteonekrozes gadījumiem. Pacientiem jāiesaka vērsties pēc medicīniskas palīdzības, ja rodas sāpes locītavās, locītavu stīvums vai kustības kļūst apgrūtinātas.

Ierobežots pretvīrusu aktivitātes spektrs

In vitro iegūtie dati liecina, ka temsavīra pretvīrusu aktivitāte izpaužas tikai pret HIV-1 vīrusa M grupas celmiem. Rukobia nav atļauts izmantot citu, nevis M grupas HIV-1 vīrusu celmu izraisīto infekciju ārstēšanai (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ieteicams Rukobia neizmantojot HIV-1 M grupas CRF01_AE apakštipu vīrusu izraisītu infekciju ārstēšanai (skatīt 5.1. apakšpunktu)..

Mijiedarbība ar citām zālēm

Fostemsavīra lietošana vienlaicīgi ar elbasvīru/grazoprevīru nav ieteicama, jo paaugstināta grazoprevīra koncentrācija var paaugstināt AIAT koncentrācijas pieauguma risku (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietojot vienlaicīgi ar fostemsavīru, ieteicams pielāgot un/vai rūpīgi titrēt noteiktu statīnu, kuri ir OATP1B1/3 vai BCRP substrāti (rosuvastatīns, atorvastatīns, pitavastatīns, simvastatīns un fluvastatīns) devas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietojot fostemsavīru vienlaicīgi ar perorālajiem kontracepcijas līdzekļiem, temsavīrs paaugstināja etinilestradiola koncentrāciju. Lietojot estrogēnus saturošus līdzekļus, tai skaitā perorālos kontracepcijas līdzekļus, pacientēm, kuras saņem fostemsavīru, dienas devā nedrīkst būt vairāk par 30 µg etinilestradiola (skatīt 4.5. apakšpunktu). Turklāt piesardzību īpaši ieteicams ievērot pacientēm, kurām ir tromboembolisku traucējumu papildu riska faktori.

Fostemsavīru lietojot vienlaicīgi ar tenofovīra alafenamīdu (TAF), ir paredzams, ka OATP1B1/3 un (vai) BCRP inhibīcijas dēļ temsavīra lietošana paaugstinās TAF koncentrāciju plazmā. Kad vienlaicīgi ar fostemsavīru tiek lietots TAF, tā ieteicamā deva ir 10 mg (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Citu zāļu ietekme uz temsavīra farmakokinētiku

Temsavīrs ir P-glikoproteīna (P-gp) un krūts vēža rezistences proteīna (*breast cancer resistance protein*; BCRP), bet ne organisko anjonu transportproteīnu OATP1B1 vai OATP1B3 substrāts. Tā biotransformāciju par diviem asinsritē cirkulējošiem metabolītiem BMS-646915 un BMS-930644 mediē attiecīgi neidentificētas esterāzes (36,1%) un citohroma P₄₅₀ (CYP)3A4 enzīms (21,2%).

Lietojot fostemsavīru vienlaicīgi ar spēcīgu CYP3A induktoru rifampicīnu, novēroja nozīmīgu temsavīra koncentrācijas pazemināšanos plazmā. Temsavīra koncentrācija plazmā var būtiski pazemināties arī tad, ja fostemsavīru lieto vienlaicīgi ar citiem spēcīgiem CYP3A induktoriem, un ir iespējama viroloģiskās atbildes reakcijas izžušana (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pamatojoties uz zāļu mijiedarbības klīnisko pētījumu rezultātiem par kobicistatu un ritonavīru, fostemsavīru drīkst lietot vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A4, BCRP un/vai P-gp inhibitoriem (piemēram, ar klaritromicīnu, itrakonazolu, posakonazolu un vorikonazolu) bez devas pielāgošanas.

Temsavīra ietekme uz citu zāļu farmakokinētiku

In vitro temsavīrs inhibēja OATP1B1 un OATP1B3 (attiecīgi $IC_{50} = 32$ un $16 \mu M$). Temsavīrs un abi tā metabolīti (BMS-646915 un BMS-930644) inhibēja arī BCRP (attiecīgi $IC_{50} = 12, 35$ un $3,5-6,3 \mu M$). Pamatojoties uz šiem datiem, paredzams, ka temsavīrs ietekmēs aktīvo vielu, kas ir OATP1B1/3 vai BCRP substrāti (piemēram, rosuvastatīna, atorvastatīna, simvastatīna, pitavastatīna un fluvastatīna), farmakokinētiku. Tādēļ atsevišķiem statīniem ieteicama devas pielāgošana un/vai rūpīga titrēšana.

Tabula par mijiedarbību

Atsevišķas zāļu mijiedarbības ir norādītas 1. tabulā. Ieteikumi ir pamatoti ar zāļu mijiedarbības pētījumiem vai paredzamo mijiedarbību, balstoties uz paredzamo mijiedarbības apmēru un nopietnu nevēlamu blakusparādību vai efektivitātes zuduma iespējamību. (Saīsinājumi: \uparrow = pieaugums; \downarrow = samazinājums; \leftrightarrow = bez būtiskām izmaiņām; AUC=laukums zem koncentrācijas un laika līknes; C_{max} =maksimālā novērotā koncentrācija, C_t =koncentrācija dozēšanas intervāla beigās; *= izmantojot vēsturisko farmakokinētikas datu salīdzinājumu starp pētījumiem).

1. tabula. Mijiedarbība

Vienlaicīgi lietotās zāles pēc terapijas jomas	Ietekme uz temsavīra vai vienlaicīgi lietoto zāļu koncentrāciju	Ieteikums par vienlaicīgu lietošanu
HIV-1 pretvīrusu līdzekļi		
<i>Nenukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitori</i>		
Efavirens (EFV)	Temsavīrs \downarrow (CYP3A enzīmu indukcija) ¹	Šī mijiedarbība nav pētīta. Paredzams, ka efavirens pazeminās temsavīra koncentrāciju plazmā. Deva nav jāpielāgo.
Etravirīns (ETR) bez darbību pastiprinošiem proteāzes inhibitoriem	Temsavīrs \downarrow AUC \downarrow 50% C_{max} \downarrow 48% C_t \downarrow 52% (CYP3A enzīmu indukcija) ¹ ETR \leftrightarrow	Etravirīns pazemināja temsavīra koncentrāciju plazmā. Deva nevienām no šīm zālēm nav jāpielāgo.
Nevirapīns (NVP)	Temsavīrs \downarrow (CYP3A enzīmu indukcija) ¹	Šī mijiedarbība nav pētīta. Paredzams, ka nevirapīns pazeminās temsavīra koncentrāciju plazmā. Deva nav jāpielāgo.
<i>Nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitori</i>		
Tenofovīra disoproksils (TDF)	Temsavīrs \leftrightarrow AUC \leftrightarrow C_{max} \downarrow 1% C_t \uparrow 13% Tenofovīrs \uparrow AUC \uparrow 19% C_{max} \uparrow 18% C_t \uparrow 28%	Nevienām no zālēm deva nav jāpielāgo.
Tenofovīra alafenamīds (TAF)	TAF \uparrow	Šī mijiedarbība nav pētīta. Paredzams, ka temsavīrs paaugstinās

	(OATP1B1/3 un/vai BCRP inhibīcija)	tenofovīra alafenamīda koncentrāciju plazmā. Kad vienlaicīgi ar fostemsavīru tiek lietots TAF, tā ieteicamā deva ir 10 mg.
<i>Proteāzes inhibitori</i>		
Atazanavīrs (ATV)/ritonavīrs (RTV)	Temsavīrs ↑ AUC ↑ 54% C _{max} ↑ 68% C _t ↑ 57% (CYP3A enzīmu un P-gp inhibīcija) ¹ ATV ↔ RTV ↔	Atazanavīrs/ritonavīrs paaugstināja temsavīra koncentrāciju. Nevienām no zālēm deva nav jāpielāgo.
Darunavīrs (DRV)/kobicistats	Temsavīrs ↑ AUC ↑ 97% C _{max} ↑ 79% C _t ↑ 124% (CYP3A enzīmu, P-gp un (vai) BCRP inhibīcija) ¹	Darunavīrs/kobicistats paaugstināja temsavīra koncentrāciju plazmā. Deva nav jāpielāgo.
Darunavīrs (DRV)/ritonavīrs	Temsavīrs ↑ AUC ↑ 63% C _{max} ↑ 52% C _t ↑ 88% (CYP3A enzīmu un P-gp inhibīcija) ¹ DRV ↔ AUC ↓ 6% C _{max} ↓ 2% C _t ↓ 5% RTV ↔ AUC ↑ 15% C _{max} ↔ C _t ↑ 19%	Darunavīrs/ritonavīrs paaugstināja temsavīra koncentrāciju plazmā. Lietojot vienlaicīgi, nevienu zāļu deva nav jāpielāgo.
Darunavīrs (DRV)/ritonavīrs + etravirīns	Temsavīrs ↑ AUC ↑ 34% C _{max} ↑ 53% C _t ↑ 33% Darunavīrs ↓ AUC ↓ 6% C _{max} ↓ 5% C _t ↓ 12% Ritonavīrs ↑ AUC ↑ 9% C _{max} ↑ 14% C _t ↑ 7% Etravirīns ↔	Lietojot vienlaicīgi ar etravirīnu, darunavīrs/ritonavīrs paaugstināja temsavīra koncentrāciju plazmā. Lietojot vienlaicīgi, nevienu zāļu deva nav jāpielāgo.

	AUC ↑ 28% C _{max} ↑ 18% C _τ ↑ 28%	
<i>Farmakokinētikas pastiprinātājs</i>		
Kobicistats (COBI)	Temsavīrs ↑ AUC ↑ 93% C _{max} ↑ 71% C _τ ↑ 136% (CYP3A enzīmu, P-gp un (vai) BCRP inhibīcija) ¹	Kobicistats paaugstināja temsavīra koncentrāciju plazmā. Deva nav jāpielāgo.
Ritonavīrs	Temsavīrs ↑ AUC ↑ 45% C _{max} ↑ 53% C _τ ↑ 44% (CYP3A un P-gp inhibīcija) ¹ RTV ↔	Ritonavīrs paaugstināja temsavīra koncentrāciju plazmā. Nevienām no zālēm deva nav jāpielāgo.
<i>Citas</i>		
Maraviroks (MVC)	Temsavīrs ↔ C _{max} ↑ 13% AUC ↑ 10% C _τ ↓ 10% MVC ↔ AUC ↑ 25% C _{max} ↑ 1% C _τ ↑ 37%	Nevienām no zālēm deva nav jāpielāgo.
Raltegravīrs (RAL)	Temsavīrs ↔* RAL ↔*	Nevienām no zālēm deva nav jāpielāgo.
Citas zāles		
Buprenorfīns/naloksons	Buprenorfīns ↔ AUC ↑ 30% C _{max} ↑ 24% Norbuprenorfīns ↔ AUC ↑ 39% C _{max} ↑ 24%	Deva nav jāpielāgo.
Metadons	Metadons ↔ R-metadons AUC ↑ 13% C _{max} ↑ 15% S-metadons AUC ↑ 15% C _{max} ↑ 15%	Deva nav jāpielāgo.
H ₂ receptoru antagonisti: famotidīns	Temsavīrs ↔ AUC ↑ 4% C _{max} ↑ 1% C _τ ↓ 10%	Kombinējot ar zālēm, kas paaugstina kuņģa pH, deva nav jāpielāgo.
Perorālie kontracepcijas līdzekļi:	EE ↑	EE deva nedrīkst pārsniegt 30 μg dienā. Piesardzību īpaši ieteicams

etinilestradiols (EE) Noretindrona acetāts (NE)	AUC ↑ 39% C _{max} ↑ 40% (CYP enzīmu un (vai) BCRP inhibīcija) ¹ NE ↔ AUC ↑ 8% C _{max} ↑ 8%	ievērot pacientēm, kurām ir trombembolisku notikumu papildu riska faktori (skatīt 4.4. apakšpunktu). Deva nav jāpielāgo
Rifabutīns	Temsavīrs ↓ AUC ↓ 30% C _{max} ↓ 27% C _τ ↓ 41% (CYP3A enzīmu indukcija) ¹	Rifabutīns pazemināja temsavīra koncentrāciju plazmā. Deva nav jāpielāgo.
Rifabutīns + ritonavīrs	Temsavīrs ↑ AUC ↑ 66% C _{max} ↑ 50% C _τ ↑ 158%	Lietojot vienlaicīgi ar ritonavīru, rifabutīns paaugstināja temsavīra koncentrāciju plazmā. Deva nav jāpielāgo.
Rifampicīns	Temsavīrs ↓ AUC ↓ 82% C _{max} ↓ 76% (CYP3A enzīmu indukcija)	Vienlaicīgas rifampicīna lietošanas gadījumā var izzust viroloģiskā atbildes reakcija pret fostemsavīru, jo spēcīgas CYP3A4 indukcijas ietekmē būtiski pazeminās temsavīra koncentrācija plazmā. Tādēļ fostemsavīra un rifampicīna vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta. Lai gan nav pētīta, tomēr fostemsavīra un citu spēcīgu CYP3A4 induktoru vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
HMG CO-A reduktāzes inhibitori: Rosuvastatīns Atorvastatīns Pitavastatīns Fluvastatīns Simvastatīns	Rosuvastatīns ↑ AUC ↑ 69% C _{max} ↑ 78% (OATP1B1/3 un/vai BCRP inhibīcija)	Lietojot vienlaicīgi ar fostemsavīru, temsavīra izraisītais OATP1B1/3 un/vai BCRP inhibīcijas rezultātā paaugstinās rosuvastatīna koncentrācija plazmā. Tādēļ jālieto mazākā iespējamā rosuvastatīna sākumdeva, veicot rūpīgu kontroli. Lai gan nav pētīts, jālieto citu statīnu, kas ir OATP1B1/3 un/vai BCRP substrāti, mazākā iespējamā sākumdeva, rūpīgi kontrolējot, vai nerodas ar HMG-CoA reduktāzes inhibitoru saistītas nevēlamas blakusparādības.
Pravastatīns	Pravastatīns ↑	Lai gan nav pētīts, klīniski nozīmīga pravastatīna koncentrācijas paaugstināšanās plazmā nav paredzama, jo tas nav BCRP substrāts. Deva nav jāpielāgo.
Tiešas darbības pretvīrusu līdzekļi pret C hepatīta vīrusu (HCV DAA):	Grazoprevīrs ↑ (OATP1B1/3 inhibīcija)	Šī mijiedarbība nav pētīta. Temsavīrs var paaugstināt grazoprevīra koncentrāciju plazmā līdz klīniski nozīmīgam līmenim, kas

elbasvīrs/grazoprevīrs Sofosbuvīrs Ledipasvīrs Velpatasvīrs Voksilaprevīrs Ombitasvīrs Paritaprevīrs Dasabuvīrs Glekaprevīrs Pibrentasvīrs Daklatsvīrs	HCV-DAA ↑	skaidrojams ar temsavīra izraisīto OATP1B1/3 inhibīciju. Fostemsavīra lietošana vienlaicīgi ar elbasvīru/grazoprevīru nav ieteicama, jo paaugstināta grazoprevīra koncentrācija var palielināt ALAT līmeņa paaugstināšanās risku. Lai gan nav pētīts, temsavīrs var paaugstināt citu HCV DAA koncentrāciju plazmā. Deva nav jāpielāgo.
--	-----------	---

¹ Iespējamais(-ie) zāļu mijiedarbības mehānisms(-i)

QT intervālu pagarināšanas zāles

Informācija par iespējamu farmakodinamisku mijiedarbību starp fostemsavīru un zālēm, kas pagarina QTc intervālu EKG, nav pieejama. Taču, pamatojoties uz pētījumu par veselām pētāmām personām, kurā supratherapeitiska fostemsavīra deva pagarināja QTc intervālu, fostemsavīrs vienlaicīgi ar zālēm, kuras rada *Torsade de Pointes* risku, jālieto piesardzīgi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Datu par fostemsavīra lietošanu grūtniecēm nav, vai tie ir ierobežoti (mazāk nekā 300 grūtniecības iznākumu).

Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu ar reproduktīvo toksicitāti saistītu kaitīgu ietekmi, kad temsavīra kopējās iedarbības līmenis ir cilvēkam ieteicamajai devai (*recommended human dose*; RHD) raksturīgajā diapazonā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Grūsnām žurkām fostemsavīrs un/vai tā metabolīti šķērso placentu un izkļūst visos augļa audos.

Piesardzības nolūkā grūtniecības laikā vēlams izvairīties no Rukobia lietošanas.

Barošana ar krūti

Lai izvairītos no HIV pārnesanas zīdainim, sievietēm ar HIV nav ieteicams barot bērnus ar krūti.

Nav zināms, vai fostemsavīrs/temsavīrs izdalās cilvēka pienā. Pieejamie toksikokinētiskie dati par laktojošām žurkām liecina, ka notiek fostemsavīra/temsavīra ekskrecija pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Fertilitāte

Datu par fostemsavīra ietekmi uz vīriešu vai sieviešu fertilitāti nav. Dzīvniekiem veiktie pētījumi neliecina par fostemsavīra ietekmi uz tēviņu vai mātišu fertilitāti, lietojot klīniski nozīmīgās devās (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Fostemsavīrs nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacienti jāinformē, ka ārstēšanas ar fostemsavīru laikā ir ziņots par galvassāpēm, reiboni un miegainību (skatīt 4.8. apakšpunktu). Izvērtējot pacienta spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus, jāņem vērā pacienta klīniskais stāvoklis un fostemsavīra nevēlamo blakusparādību profils.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Nopietnākā nevēlamā blakusparādība bija ar imūnās sistēmas reaktivāciju saistīts iekaisuma sindroms (skatīt 4.4. apakšpunktu). Biežāk novērotās terapijas izraisītās nevēlamās blakusparādības bija caureja (24%), galvassāpes (17%), slikta dūša (15%), izsitumi (12%), sāpes vēderā (12%) un vemšana (11%).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Klīniskajos pētījumos konstatētās nevēlamās blakusparādības ir norādītas 2. tabulā atbilstoši organisma sistēmai, orgānu grupai un biežumam. Biežums ir definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$).

2. tabula. Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Orgānu sistēmu klase	Biežums ¹	Nevēlamās blakusparādības
Imūnās sistēmas traucējumi	Bieži	Imūnās sistēmas reaktivācijas izraisīts iekaisuma sindroms ² (skatīt 4.4. apakšpunktu)
Psihiskie traucējumi	Bieži	Bezmiegs
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Galvassāpes
	Bieži	Reibonis, miegainība, disgeizija
Sirds funkcijas traucējumi	Bieži	Pagarināts QT intervāls elektrokardiogrammā (skatīt 4.4. apakšpunktu)
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Caureja, slikta dūša, sāpes vēderā ³ , vemšana
	Bieži	Dispepsija, flatulence
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Bieži	Paaugstināts transamināžu līmenis ⁴
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži	Izsitumi ⁵
	Bieži	Nieze ⁶
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Bieži	Mialģija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži	Nogurums
Izmeklējumi	Bieži	Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs, paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs

¹ Aprēķināts, pamatojoties uz drošuma datiem par 570 pētāmām personām (n=370 no 3. fāzes pētījuma [BRIGHTE] pēc 144 nedēļām, un n=200 no 2.b fāzes pētījuma ar vidējo ilgumu 174 nedēļas).

²Ietver ar imūnās sistēmas reaktivāciju saistītu centrālās nervu sistēmas iekaisuma atbildes reakciju un ar imūnās sistēmas reaktivāciju saistītu iekaisuma sindromu.

³Ietver nepatīkamu sajūtu vēderā, sāpes vēderā un sāpes vēdera augšdaļā.

⁴Ietver ALAT, AsAT, aknu enzīmu un transamināžu līmeņa paaugstināšanos.

⁵Ietver izsitumus, eritematozus izsitumus, ģeneralizētus izsitumus, makulozus izsitumus, makulopapulozus izsitumus, papulozus izsitumus, niezošus izsitumus un vezikulārus izsitumus.

⁶Ietver niezi un ģeneralizētu niezi.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Laboratorisko bioķīmisko rādītāju izmaiņas

Pēc ārstēšanas ar fostemsavīru novēroja kreatīnfosfokināzes (KFK) līmeņa paaugstināšanos, kas galvenokārt bija viegla vai vidēji smaga. Šīs izmaiņas reti bija saistītas ar sūdzībām par kauliem un muskuļiem un netiek uzskatītas par klīniski nozīmīgām.

Klīniski nozīmīga kreatinīna līmeņa paaugstināšanās serumā radās galvenokārt pacientiem ar identificējamiem pavājinātas nieru darbības riska faktoriem, tai skaitā pacientiem ar nieru slimību medicīniskajā anamnēzē un/vai vienlaicīgu tādu zāļu lietošanu, kuras paaugstina kreatinīna līmeni. Cēloņsakarība starp fostemsavīru un kreatinīna līmeņa paaugstināšanos serumā nav pierādīta.

Kreatinīna, kreatīnfosfokināzes un aknu enzīmu līmeņa asimptomātiska paaugstināšanās galvenokārt atbilda 1. vai 2. pakāpei, un tās dēļ ārstēšana nebija jāpārtrauc.

Pēc ārstēšanas ar fostemsavīru novērota tiešā (konjugētā) bilirubīna līmeņa paaugstināšanās. Klīniski nozīmīgi gadījumi bija retāk sastopami, un to konstatēšanu apgrūtināja interkurentas nopietnas, ar pētījuma zāļu lietošanu nesaistītas blakusslimības (piemēram, sepse, holangiokarcinoma vai citas vīrusu hepatīta koinfekcijas komplikācijas). Pārējos ziņojumos tiešā bilirubīna līmeņa paaugstināšanās (bez klīniskas dzeltes) parasti bija īslaicīga, bez transamināžu līmeņa paaugstināšanās, un izzuda, turpinot fostemsavīra lietošanu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontakttinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Fostemsavīra pārdozēšanas gadījumā specifiskas ārstēšanas nav. Pārdozēšanas gadījumā ieteicams kontrolēt, vai pacientam nerodas kādas nevēlamu blakusparādību pazīmes vai simptomi, un veikt piemērotu simptomātisku ārstēšanu. Pēc nepieciešamības jāveic standarta atbalstoši pasākumi, tai skaitā jākontrolē organisma stāvokļa galvenie rādītāji, kā arī jānovēro pacienta klīniskais stāvoklis. Tā kā temsavīrs lielā mērā saistās ar plazmas proteīniem, maz ticams, ka to nozīmīgā daudzumā varēs izvadīt ar dialīzi.

Turpmākā ārstēšana jāveic atbilstoši klīniskām indikācijām vai nacionālā toksikoloģijas centra ieteikumiem, ja piemērojams.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: sistēmiski lietojamie pretvīrusu līdzekļi, citi pretvīrusu līdzekļi, ATĶ kods: J05AX29.

Darbības mehānisms

Fostemsavīrs ir priekšzāles bez nozīmīgas pretvīrusu iedarbības, kas *in vivo* pēc fosfonooksimetilgrupas atšķelšanas tiek hidrolizētas par aktīvu vielu - temsavīru (skatīt 5.2. apakšpunktu). Temsavīrs tiešā veidā saistās ar gp120 apakšvienību HIV-1 apvalka gp160 glikoproteīnā un selektīvi inhibē mijiedarbību starp vīrusu un šūnu CD4 receptoru, tādējādi novēršot vīrusa iekļūšanu saimniekorganisma šūnās un to inficēšanu.

Farmakodinamiskā iedarbība

Pretvīrusu darbība šūnu kultūrā

Temsavīram piemita dažāda iedarbība pret HIV-1 apakštipiem. Temsavīra IC₅₀ vērtība pret A, B, B', C, D, F, G un CRF01_AE apakštipu klīniskajiem izolātiem perifēro asiņu mononukleārajās šūnās bija diapazonā no 0,01 līdz >2000 nM. Temsavīrs nedarbojās pret HIV-2. Lielā S375H un S375M/M426L/M434I polimorfisma biežuma dēļ (attiecīgi 98% un 100%) temsavīrs nav aktīvs pret O un N grupas vīrusiem.

Pret 1337 klīnisku izolātu grupu, kas tika pārbaudīta ar *PhenoSense Entry* testu, vidējā IC₅₀ vērtība bija 1,73 nM (diapazons no 0,018 līdz >5000 nM). Pārbaudītie izolāti ietvēra B (n=881), C (n=156), F1 (n=48), A (n=43), BF1 (n=29), BF (n=19), A1 (n=17) un CRF01_AE (n=5) apakštipu. CRF01_AE apakštīps bija saistīts ar augstākām IC₅₀ vērtībām (5 no 5 izolātiem temsavīra IC₅₀ vērtība bija >100 nM).

Pretvīrusu iedarbība kombinācijā ar citiem pretvīrusu līdzekļiem

Temsavīru testējot *in vitro*, netika novērots antagonisms pret abakavīru, didanozīnu, emtricitabīnu, lamivudīnu, stavudīnu, tenofovīra disoproksilu, zidovudīnu, efavirenu, nevirapīnu, atazanavīru, indinavīru, lopinavīru, ritonavīru, sahinavīru, enfuvirtīdu, maraviroku, ibalizumabu, delavirdīnu, rilpivirīnu, darunavīru, dolutegravīru vai raltegravīru. Arī pretvīrusu līdzekļiem, kuriem nav raksturīga iedarbība pret HIV (entekavīram, ribavirīnam), nepiemīt acīm redzama ietekme uz temsavīra iedarbību.

Rezistence in vitro

Sērījveida testi ar LAI, NL₄₋₃ vai Bal laboratoriskajiem celmiem pieaugošā temsavīra (TMR) koncentrācijā 14-49 dienu laikā izraisīja gp120 substitūcijas L116, A204, M426, M434 un M475 pozīcijā. Pētīja TMR atlasītās substitūcijas saturošo rekombinanto LAI vīrusu fenotipus. Vērtēja arī to vīrusu fenotipus, kuriem fostemsavīra klīniskajos pētījumos pirms terapijas ņemtajos paraugos bija identificētas substitūcijas S375 pozīcijā. Par klīniski nozīmīgiem atzītie fenotipi ir norādīti turpmāk tabulā (3. tabula).

3. tabula. Klīniski nozīmīgās gp120 substitūcijas saturošo rekombinanto LAI vīrusu fenotipi

Substitūcijas	Izmaiņu kārtā salīdzinājumā ar dabiskā tipa EC50	Biežums 2018 LANL datu bāzē %
Dabiskais tips	1	-
S375H	48	10,71
S375I	17	1,32
S375M	47	1,17
S375N	1	1,96
S375T	1	8,86
S375V	5,5	-
S375Y	>10 000	0,04
M426L	81	5,33
M426V	3,3	0,31
M434I	11	10,19
M434T	15	0,55
M475I	4,8	8,84

M475L	17	0,09
M475V	9,5	0,12

Piezīme. Tabulā nav iekļauts fenotips ar substitūcijām L116 un A204 pozīcijās, jo tās netiek uzskatītas par klīniski nozīmīgām.

Temsavīrs saglabāja aktivitāti pret laboratoriski iegūtiem no CD4 neatkarīgiem vīrusiem. vīrusu.

Krusteniskā rezistence

Nav iegūti pierādījumi tam, ka ir krusteniska rezistence pret citu pretretrovīrusu (*antiretroviral*, ARV) līdzekļu grupu pārstāvjiem. Ir saglabājusies temsavīra dabiskā tipa aktivitāte pret vīrusiem, kuri ir rezistenti pret INSTI raltegravīru; NNRTI rilpivirīnu un efavirenu; NRTI abakavīru, lamivudīnu, tenofovīru, zidovudīnu un PI atazanavīru un darunavīru. Turklāt abakavīrs, tenofovīrs, efavirens, rilpivirīns, atazanavīrs, darunavīrs un raltegravīrs ir saglabājis aktivitāti pret vīrusiem ar mutācijām noteiktās vietās (S375M, M426L vai M426L plus M475I), kuriem ir mazāka jutība pret temsavīru.

Nav novērota krusteniska rezistence starp temsavīru un maravīroku vai enfuvirtīdu. Temsavīrs ir bijis aktīvs pret enfuvirtīdu rezistentiem vīrusiem. Ir novērota vājāka dažu CCR5 tropisku un pret maravīroku rezistentu vīrusu jutība pret temsavīru, tomēr nav novērota absolūta korelācija starp rezistenci pret maravīroku un vājāku jutību pret temsavīru. 2.a fāzes pētījumā Nr. 206267 ir novērots, ka maravīroks un enfuvirtīds ir saglabājis klīnisku aktivitāti pret apvalkotajiem vīrusiem ar vājāku jutību pret temsavīru un S375H, M426L vai M426L plus M475I substitūcijām.

Temsavīrs ir bijis aktīvs pret vairākiem vīrusiem, kas ir rezistenti pret ibalizumabu. Ibalizumabs ir saglabājis aktivitāti pret vīrusiem ar mutācijām noteiktās vietās (S375M, M426L vai M426L plus M475I), kuriem ir mazāka jutība pret temsavīru. Pētījumā BRIGHTE, kā reta ārstēšanas izraisīta mutācija, ir novērota HIV-1 gp120 E202, kas var mazināt jutību pret temsavīru un, atkarībā no apvalka sekvences konteksta, var arī mazināt jutību pret ibalizumabu.

Pētījuma BRIGHTE 8. dienā novērotā viroloģiskā atbildes reakcija atkarībā no genotipa un fenotipa
Ar rezistenci saistīto gp120 polimorfisma formu (RAP) 8. dienā novērotā ietekme uz atbildes reakciju, ko intensīvi ārstētām pieaugušām pētāmajām personām izraisa funkcionāla fostemsavīra monoterapija, tika vērtēta 3. fāzes pētījumā BRIGHTE (205888). gp120 RAP klātbūtne galvenajās pozīcijās S375, M426, M434 vai M475 bija saistīta ar mazāku kopējo HIV-1 RNS līmeņa pazemināšanos un mazāku to pētāmo personu skaitu, kuras sasniedza HIV-1 RNS līmeņa pazemināšanos par $> 0,5 \log_{10}$, salīdzinājumā ar pētāmajām personām, kurām šajās pozīcijās pārmaiņu nebija (skatīt 4. tabulu).

Mainības kārta, kas raksturīga jutībai pret temsavīru no dažādām pētāmajām personām atlases laikā iegūtajos izolātos, bija ļoti izteikta – diapazonā no 0,06 līdz 6651. Atlases laikā novērotā fenotipa ietekme uz fostemsavīra izraisītās atbildes reakcijas $> 0,5 \log_{10}$ vājināšanos 8. dienā tika vērtēta ITT-E populācijā (5. tabula). Lai gan ir nosliece uz samazinātu klīnisko atbildes reakciju pie augstākām TMR IC₅₀ vērtībām, pēc šī sākumstāvokļa rādītāja nav iespējams viennozīmīgi prognozēt ar efektivitāti saistītos iznākumus populācijā, kurā paredzēts lietot šīs zāles.

4. tabula. Viroloģiskās atbildes reakcijas kategorija 8. dienā (randomizētā kohorta) atkarībā no gp120 ar rezistenci saistītajām polimorfisma formām (RAP) sākumstāvoklī – ITT-E populācija

	n	Randomizētā kohorta FTR 600 mg divreiz dienā (N=203) n (%)			
		Atbildes reakcijas kategorija ^a			Nav ^b
		>1,0 log ₁₀	>0,5 līdz ≤1,0 log ₁₀	≤0,5 log ₁₀	
n	203	93	38	64	8
Sekvenēts	194				
Nav gp120 RAP (iepriekš definētajās pozīcijās)	106	54 (51)	25 (24)	24 (23)	3 (3)
Iepriekš definētās gp120 RAP (S375H/I/M/N/T, M426L, M434I, M475I)	88	36 (41)	12 (14)	37 (42)	3 (3)
S375:					
S375H/I/M/N/T	64	29 (45)	9 (14)	23 (36)	3 (5)
S375H	1	0	0	1 (100)	0
S375M	5	1 (20)	0	4 (80)	0
S375N	22	10 (45)	3 (14)	8 (36)	1 (5)
M426L	22	7 (32)	3 (14)	12 (55)	0
M434I	9	5 (56)	0	4 (44)	0
M475I	1	0	0	1 (100)	0
1 gp120 RAP	80	31 (39)	12 (15)	34 (43)	3 (4)
2 gp120 RAP	8	5 (63)	0	3 (38)	0

a. HIV-1 RNS (log₁₀ kopijas/ml) izmaiņas no 1. līdz 8. dienai, n (%)

b. Pētāmās personas, kurām viroloģiskās atbildes reakcijas kategoriju 8. dienā nebija iespējams novērtēt, jo nebija datu par HIV-1 RNS 1. vai 8. dienā, n (%)

Piezīme. S375Y nebija iekļauta 3. fāzes pētījuma analīzei definētajā substitūciju sarakstā, lai gan vēlāk identificēja, ka tas ir jauns polimorfisms un tam *in vitro* ir pierādīta spēja būtiski samazināt LAI apvalkoto vīrusu jutību pret TMR.

RAP = ar rezistenci saistītās polimorfisma formas (*resistance-associated polymorphisms*).

5. tabula. Viroloģiskās atbildes reakcijas kategorija 8. dienā randomizētajā kohortā atkarībā no fenotipa sākumstāvoklī – ITT-E populācija

Temsavīra IC ₅₀ kārtas pārmaiņu kategorija sākumstāvoklī	8. dienā novērotā viroloģiskā atbildes reakcija (HIV-1 RNS līmeņa pazemināšanās par > 0,5 log ₁₀ no 1. līdz 8. dienai) n = 203
IC ₅₀ FC vērtība nav ziņota	5/9 (56%)
0–3	96/138 (70%)
> 3–10	11/13 (85%)
> 10–200	12/23 (52%)
> 200	7/20 (35%)

Aktivitāte pret AE apakštipa vīrusiem

Novērots, ka HIV-1 M vīrusu grupā temsavīrs ir būtiski mazāk aktīvs pret AE apakštipa vīrusu izolātiem. Rukobia izmantošana nav ieteicama, ārstējot M grupas vīrusu CRF01_AE apakštipa celmu izraisītas HIV-1 infekcijas. Genotipa noteikšana AE apakštipa vīrusiem, kuriem identificēts gp120 aminoskābju polimorfisms S375H un M475I pozīcijās, kas bijis saistīts ar mazāku jutību pret

fostemsavīru. AE apakštips ir Dienvidaustrumāzijā dominējošais apakštips, bet citur tas nav bieži sastopams.

Randomizētajā kohortā divām pētāmajām personām atlasē laikā bija AE apakštīpa vīrusu infekcija. Viena pētāmā persona (EC₅₀ kārtā bija mainījusies >4747 reizes, un sākumstāvoklī bija S375H un M475I gp120 substitūcijas) līdz 8. dienai nebija reaģējusi uz fostemsavīru. Otrā pētāmā persona (EC₅₀ kārtā bija mainījusies 298 reizes, un sākumstāvoklī bija S375N p120 substitūcija) funkcionālās monoterapijas laikā saņēma placebo. Pēc fostemsavīra un OBT kombinācijas (tai skaitā dolutegravīra) lietošanas abām pētāmajām personām 96. nedēļā HIV RNS līmenis bija < 40 kopiju/ml.

Rezistences rašanās in vivo

Randomizētajā kohortā to pētāmo personu procentuālā daļa, kurām saskaņā ar analīzes rezultātiem līdz 96. nedēļai tika novērota viroloģiska neveiksme, bija 25% jeb 69/272 (skatīt 6. tabulu). Pavisam 49% (26/53) pētāmo personu no randomizētās kohortas, kuras tika vērtētas un kurām tika novērota viroloģiska neveiksme, ārstēšanas dēļ četrās galvenajās pozīcijās (S375, M426, M434 un M475) bija radušās gp120 genotīpa substitūcijas.

Temsavīra izraisīto EC₅₀ pārmaiņu kārtas mediāna no vērtējamajām pētāmajām personām iegūtajos izolātos, kuros bija radusies gp120 substitūcija 375., 426., 434. vai 475. pozīcijā (n = 26), neveiksmes laikā bija 1755 reizes salīdzinājumā ar 3,6 reizēm izolātos, kuros šajās pozīcijās nebija radušās gp120 substitūcijas (n = 27).

No 25 vērtējamajām randomizētās kohortas pētāmajām personām, kurām tika novērota viroloģiska neveiksme un radušās substitūcijas S375N un M426L pozīcijā, kā arī (retāk) substitūcijas S375H/M, M434I un M475I pozīcijā, 88% (22/25) pacientu temsavīra IC₅₀ FC attiecība bija > 3 reizes (FC attiecība ir temsavīra IC₅₀ FC ārstēšanas laikā salīdzinājumā ar sākumstāvokli). Temsavīra IC₅₀ pārmaiņas vairāk nekā 3 reizes neiekļaujas parastajā starp analīzēm novērotajā fenotīpa vērtēšanas rezultātu mainības diapazonā, tomēr tās klīniskā nozīme nav zināma, un ar jutību pret temsavīru saistītās fenotīpa robežvērtības nav noskaidrotas.

Kopumā 21 no 69 (30%) vīrusa izolātiem, kas bija iegūti no randomizētās kohortas pacientiem ar viroloģisku neveiksmi, atlasē laikā bija genotīpa vai fenotīpa izraisīta rezistence pret vismaz vienām OBT iekļautajām zālēm, un 48% (31/64) viroloģisko neveiksmju, par kurām bija pieejami dati par vīrusu izolātiem pēc sākumstāvokļa, bija saistīti ar radušos rezistenci pret vismaz vienām OBT iekļautajām zālēm.

Nerandomizētajā kohortā līdz 96. nedēļai viroloģiska neveiksme tika novērota 51% (50/99) pacientu (skatīt 6. tabulu). Lai gan to vīrusu daļa ar gp120 substitūcijām, kas saistītas ar rezistenci, atlasē laikā randomizētās un nerandomizētās kohortas pacientiem bija līdzīga, neveiksmes laikā to vīrusu daļa ar gp120 substitūcijām, kas bija radušās un saistītas ar rezistenci, starp nerandomizētajiem pacientiem bija lielāka (73% salīdzinājumā ar 49%). Temsavīra izraisīto EC₅₀ pārmaiņu no vērtējamajām nerandomizētajām pētāmajām personām iegūtajos izolātos, kuros bija radusies gp120 substitūcija 375., 426., 434. vai 475. pozīcijā (n = 33), kārtas mediāna neveiksmes laikā bija 4279 reizes salīdzinājumā ar 402 reizēm izolātos bez gp120 substitūcijas šajās pozīcijās (n = 12).

No 32 vērtējamajām viroloģiskajām neveiksmēm nerandomizētajā kohortā, kad bija radušās substitūcijas S375N un M426L pozīcijā, kā arī (retāk) substitūcijas S375H/M, M434I un M475I pozīcijā, 91% (29/32) pacientu temsavīra IC₅₀ FC attiecība bija > 3 reizes.

Kopumā 45 no 50 (90%) vīrusiem, kas bija izdalīti no nerandomizētās kohortas pacientiem ar viroloģisku neveiksmi, atlasē laikā bija genotīpa vai fenotīpa izraisīta rezistence pret vismaz vienām no OBT iekļautajām zālēm, un 55% (27/49) viroloģisko neveiksmju, par kurām bija pieejami dati par vīrusu izolātiem pēc sākumstāvokļa, bija saistīti ar radušos rezistenci pret vismaz vienām no OBT iekļautajām zālēm.

6. tabula. Viroloģiskās neveiksmes pētījumā BRIGHTE

	Randomizētā kohorta kopā	Nerandomizētā kohorta kopā
Viroloģisko neveiksmju skaits	69/272 (25%)	50/99 (51%)
Viroloģiskās neveiksmes, kad ir sākumstāvokļa dati par gp120	68/272 (25%)	48/99 (48%)
Ar sākumstāvoklī novērotām EN RAP	42/68 (62%)	26/48 (54%)
Viroloģiskās neveiksmes, kad ir dati par gp120 pēc sākumstāvokļa	52	44
Ar jebkuru radušos EN RAS ^a	26/52 (50%)	33/44 (75%)
Ar radušos EN RAS ^b	25/52 (48%)	32/44 (73%)
S375H	1/52 (2%)	2/44 (5%)
S375M	1/52 (2%)	3/44 (7%)
S375N	13/52 (25%)	17/44 (39%)
M426L	17/52 (33%)	21/44 (48%)
M434I	5/52 (10%)	4/44 (9%)
M475I	6/52 (12%)	5/44 (11%)
Ar EN RAS un ar temsavīra IC ₅₀ kārtas pārmaiņu attiecību > 3 reizes ^{b,c}	22/52 (42%)	29/44 (66%)
Bez EN RAS un ar temsavīra IC ₅₀ kārtas pārmaiņu attiecību > 3 reizes ^c	3/52 (6%)	2/44 (5%)

EN RAP = ar apvalka polimorfisma formām saistīta rezistence; EN RAS = ar apvalka substitūciju formām saistīta rezistence.

a. Substitūcijas pozīcijās S375, M426, M434, M475.

b. Substitūcijas S375H, S375M, S375N, M426L, M434I, M475I.

c. Temsavīra IC₅₀ pārmaiņas > 3 reizes neiekļaujas parastajā mainības diapazonā, kad tiek izmantota *PhenoSense Entry* analīzes metode.

Ietekme uz elektrokardiogrammu

Randomizētā, ar placebo un aktīvu vielu kontrolētā, dubultmaskētā, krusteniskā visaptverošā QT pētījumā 60 veselās pētāmās personas randomizētā secībā iekšķīgi lietoja placebo, fostemsavīra 1. devu pa 200 mg vienreiz dienā, fostemsavīra 2. devu pa 400 mg divreiz dienā un moksifloksacīnu (aktīvu kontroles līdzekli) pa 400 mg. Fostemsavīra 1. devai pa 200 mg vienreiz dienā nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz QTc intervālu, jo maksimālās vidējās līdzīga laika (divpusēja 90% ticamības intervāla augšējā robeža) atbilstoši placebo koriģētas QTc intervāla izmaiņas no sākumstāvokļa, izmantojot *Fridericia* korekcijas metodi (QTcF), bija 4,3 (6,3) milisekundes (zem klīniski nozīmīga - 10 milisekunžu - sliekšņa). Taču, lietojot fostemsavīra 2. devu pa 400 mg divreiz dienā 7 dienas, konstatēja klīniski nozīmīgu QTc intervāla pagarināšanos, jo maksimālā vidējā līdzīga laika (divpusēja 90% ticamības intervāla augšējā robeža) atbilstoši placebo koriģēta QTcF intervāla izmaiņa no sākumstāvokļa bija 11,2 (13,3) milisekundes. Lietojot fostemsavīru pa 600 mg divreiz dienā, līdzsvara stāvoklī temsavīra vidējā C_{max} bija aptuveni 4,2 reizes zemāka nekā temsavīra koncentrācija, kurai tiek prognozēta spēja pagarināt QTcF intervālu par 10 milisekundēm (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Klīniskā efektivitāte

Fostemsavīra efektivitāte ar HIV inficētām iepriekš intensīvi ārstētām pieaugušām pētāmām personām ir noteikta, pamatojoties uz datiem, kas iegūti 3. fāzes daļēji randomizētā, starptautiskā, dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā pētījumā BRIGHTE (205888), iesaistot 371 iepriekš intensīvi ārstētu personu ar HIV-1 infekciju un rezistenci pret vairāku grupu zālēm. Visām pētāmajām personām vīrusa slodzei bija jābūt 400 kopijas/ml vai lielākai un sākumstāvoklī bija jābūt atlikušām ≤2 pretretrovīrusu (ARV) līdzekļu grupām rezistences, nepanesības, kontrindikāciju vai cita veida drošuma apdraudējumu dēļ.

Atlases laikā randomizētajā kohortā iekļautās pētāmās personas lietoja vienu, bet ne vairāk kā divas pilnīgi aktīvas un pieejamas pretretrovīrusu zāles, kuras varētu kombinēt efektīvas fona terapijas ietvaros. 272 pētāmās personas papildus tobrīd neveiksmīgajai shēmai 8 dienas ilgas funkcionālas

monoterapijas veidā saņēma vai nu maskētu fostemsavīru pa 600 mg divreiz dienā (n= 203), vai placebo (n= 69). Pēc 8. dienas randomizētās pētāmās personas saņēma fostemsavīru atklātā veidā pa 600 mg divreiz dienā kopā ar optimizētu fona terapiju (*optimised background therapy*; OBT). Randomizētā kohorta sniedz galvenos pierādījumus par fostemsavīra efektivitāti.

Nerandomizētajā kohortā 99 pētāmās personas, kuras nelietoja pilnīgi aktīvus, apstiprinātus, atlasēs laikā pieejamus pretretrovīrusu līdzekļus, sākot ar 1. dienu, atklātā veidā ārstēja ar fostemsavīru, lietojot to pa 600 mg divreiz dienā, un OBT. Pētījuma zāļu lietošana OBT ietvaros bija atļauta.

7. tabula. Demogrāfisko un sākotnējo raksturojumu kopsavilkums pētījumā BRIGHTE - ITT-E populācijā

	Randomizētā kohorta			Nerandomizēta kohorta FTR 600 mg divreiz dienā (N=99)	KOPĀ (N=371)
	Placebo ^a (N=69)	FTR 600 mg divreiz dienā (N=203)	Kopā (N=272)		
Dzimums, n (%)					
Vīrietis	57 (83)	143 (70)	200 (74)	89 (90)	289 (78)
Vecums (gadī^b)					
Mediāna	45,0	48,0	48,0	50,0	49,0
≥ 65, n (%)	1 (1)	9 (4)	10 (4)	2 (2)	12 (3)
Rase, n (%)					
Baltā	48 (70)	137 (67)	185 (68)	74 (75)	259 (70)
Sākotnējais HIV-1 RNS līmenis (log₁₀ kopijas/ml)					
Mediāna	4,6	4,7	4,7	4,3	4,6
Sākotnējais CD4+ skaits (šūnas/mm³)					
Mediāna	100,0	99,0	99,5	41,0	80,0
Sākotnējais CD4+ skaits (šūnas/mm³), n (%)					
<20	17 (25)	55 (27)	72 (26)	40 (40)	112 (30)
<200	49 (71)	150 (73)	199 (72)	79 (79)	278 (75)
AIDS anamnēzē, n (%)^c					
Jā	61 (88)	170 (84)	231 (85)	89 (90)	320 (86)
HIV infekcijas ārstēšanas gadu skaits, n (%)					
>15	40 (58)	142 (69)	182 (67)	80 (81)	262 (70)
Iepriekš izmantoto ART shēmu skaits (ieskaitot pašreizējo neveiksmīgo shēmu) n (%)					
5 vai vairāk	57 (83)	169 (83)	226 (83)	90 (91)	316 (85)
Pilnīgi aktīvu līdzekļu skaits pacientu oriģinālajā OBT, n (%)					
0	1 (1)	15 (7)	16 (6)	80 (81)	96 (26)
1	34 (49)	108 (53)	142 (52)	19 (19) ^d	161 (43)
2	34 (49)	80 (39)	114 (42)	0	114 (31)
Tādu pacientu skaits, kuriem anamnēzē ir B un/vai C hepatīta koinfekcija					
n (%)	6 (9)	15 (7)	21 (8)	8 (9)	29 (8)

- Placebo grupā randomizētās pētāmās personas atklātās fāzes laikā saņēma fostemsavīru pa 600 mg divreiz dienā.
- Ja nav zināms precīzs dzimšanas datums, norādīts vecums.
- AIDS anamnēzē = Jā, ja pētāmāi personai mazākais CD4+ šūnu skaits ir <200 šūnām/mm³, vai ja atbilde uz jautājumu no slimību vēstures DRF "Vai pētāmāi personai ir AIDS?" ir "Jā".
- N=15 (15%) saņēma ibalizumabu, kas pētījuma BRIGHTE sākumā bija pētījuma zāles.

Primārā mērķa kritērija analīzē, pamatojoties uz koriģēto vidējo HIV-1 RNS daudzuma samazinājumu no 1. līdz 8. dienai randomizētajā kohortā, pierādīja fostemsavīra pārākumu salīdzinājumā ar placebo (attiecīgi 0,79 un 0,17 log₁₀ samazinājums; p<0,0001, ārstēt paredzētā-iedarbībai pakļautā [*Intent To Treat-Exposed*; ITT-E] populācija) (8. tabula).

8. tabula. HIV-1 RNS log₁₀ (kopijas/ml) izmaiņas plazmā no 1. līdz 8. dienai (randomizētajā kohortā) pētījumā BRIGHTE – ITT-E populācijā

Randomizētā terapija	n	Koriģēta vidējā vērtība ^a (95% TI)	Atšķirība ^b (95% TI)	p vērtība ^c
Placebo	69	-0,166 (-0,326; -0,007)	-	-
Fostemsavīrs pa 600 mg divreiz dienā	201 ^d	-0,791 (-0,885; -0,698)	-0,625 (-0,810; -0,441)	<0,0001

- a. Vidējais koriģētais 1. dienā konstatētais log₁₀ HIV-1 RNS daudzums.
 b. Atšķirība: Fostemsavīrs - Placebo.
 c. Vīrusa slodzes izmaiņu vidējā vērtība salīdzinājumā ar sākumstāvokli (Fostemsavīrs = Placebo).
 Piezīme: *Levene* dispersijas viendabīguma testa p vērtība ir 0,2082.
 d. Analīzē nebija iekļautas divas pētāmās personas (abas no fostemsavīra grupas), kurām nebija datu par HIV-1 RNS daudzumu 1. dienā.

Astotajā dienā fostemsavīra grupā 65% (131/203) un 46% (93/203) pētāmo personu vīrusa slodze salīdzinājumā ar sākumstāvokli bija samazinājusies attiecīgi par > 0,5 log₁₀ kopijām/ml un > 1 log₁₀ kopiju/ml, salīdzinot ar attiecīgi 19% (13/69) un 10% (7/69) pētāmo personu placebo grupā. Veicot apakšgrupu analīzi, konstatēja, ka ar fostemsavīru ārstētām randomizētām pētāmām personām, kurām sākumstāvoklī HIV-1 RNS bija >1000 kopijas/ml, panāktā vīrusa slodzes samazināšanās mediāna 8. dienā bija 1,02 log₁₀ kopijas/ml, salīdzinot ar samazinājumu par 0,00 log₁₀ kopijām/ml ar maskētu placebo ārstētām pētāmām personām.

Izmantojot funkcionālu FTR monoterapiju, HIV-1 RNS līmeņa (log₁₀ k/ml) pārmaiņas no 1. līdz 8. dienai pētāmajām personām ar B apakštipa vīrusu infekcijām vai citu apakštipu (F1, BF1 un C) vīrusu infekcijām bija līdzīgas. 8. dienā novērotās atbildes reakcijas mediāna pētāmajām personām ar vīrusa A1 (n = 2) un AE (n = 1) apakštipa infekcijām bija mazāka, taču paraugkopas lielums bija ierobežots (skatīt 9. tabulu).

9. tabula. HIV-1 RNS līmeņa (log₁₀ k/ml) pārmaiņas no 1. līdz 8. dienai atkarībā no HIV vīrusa apakštipa sākumstāvoklī

Randomizētā kohorta, kas divreiz dienā saņēma pa 600 mg FTR (N = 203)								
Plazmā novērotā HIV-1 RNS līmeņa (log ₁₀ k/ml) pārmaiņas no 1. līdz 8. dienai								
HIV vīrusa apakštīps sākumstāvoklī	n	Vidēji	SN	Mediāna	Q1	Q3	Min.	Maks.
n	199 ^a	-0,815	0,7164	-0,877	-1,324	-0,317	-2,70	1,25
B	159 ^a	-0,836	0,7173	-0,923	-1,360	-0,321	-2,70	1,25
F1	14	-0,770	0,6478	-0,760	-1,287	-0,417	-1,61	0,28
BF1	10	-0,780	0,5515	-0,873	-1,074	-0,284	-1,75	-0,01
C	6	-0,888	0,6861	-0,823	-1,155	-0,558	-2,02	0,05
A1	2	-0,095	0,3155	-0,095	-0,318	0,128	-0,32	0,13
BP	1	0,473		0,473	0,473	0,473	0,47	0,47
Cits ^b	7	-0,787	1,0674	-1,082	-1,529	-0,034	-2,11	1,16

Piezīme: FTR monoterapija ir funkcionāla monoterapija, kuras laikā FTR izmantošana notiek uz nesekmīgas ARV terapijas fona.

a. To pētāmo personu skaits, par kurām bija pieejami 1. un 8. dienā iegūtie dati.

b. Pārējie iekļautie dati (n): neanalizējamie/nepaziņotie (1), G (2); rekombinētie vīrusi/maisījumi (4).

Viroloģiskie iznākumi atbilstoši ITT-E momenta analīzei 24., 48. un 96. nedēļā ir parādīti 10. un 11. tabulā attiecīgi randomizētām un nerandomizētām kohortām.

10. tabula. Pētījumā BRIGHTE konstatētie viroloģiskie iznākumi (HIV-1 RNS <40 kopijas/ml) 24., 48. un 96. nedēļā, lietojot fostemsavīru (pa 600 mg divreiz dienā) un optimizētu fona terapiju (randomizētā kohorta) (ITT-E populācija, momentālais algoritms)

	Fostemsavīrs pa 600 mg divreiz dienā		
	24. nedēļa (N = 272)	48. nedēļa (N = 272)	96. nedēļa (N = 272)
HIV-1 RNS < 40 kopijas/ml	53%	54%	60%
HIV-1 RNS ≥40 kopijas/ml	40%	38%	30%
Ir dati par norādīto periodu, bet ne <40 kopijas/ml	32%	26%	12%
Lietošana pārtraukta neefektivitātes dēļ	<1%	2%	4%
Lietošana pārtraukta citu iemeslu dēļ, kamēr vēl nav panākts nomākums	1%	3%	6%
ART shēmas izmaiņas	6%	7%	8%
Nav viroloģisko datu	7%	8%	10%
Iemesli			
Dalība pētījumā/pētījuma zāļu lietošana pārtraukta nevēlama notikuma vai nāves dēļ	4%	5%	6%
Dalība pētījumā/pētījuma zāļu lietošana pārtraukta citu iemeslu dēļ	2%	3%	3%
Datu par norādīto periodu nav, bet turpina dalību pētījumā	1%	<1%	2%
HIV-1 RNS < 40 kopijas/ml atbilstoši sākumstāvokļa kovariātēm n/N (%)			
Sākotnējā vīrusa slodze plazmā (kopijas/ml)			
<100 000	116/192 (60%)	118/192 (61%)	124/192 (65%)
≥100 000	28/80 (35%)	28/80 (35%)	39/80 (49%)
Sākotnējais CD4+ skaits (šūnas/mm³)			
<20	23/72 (32%)	25/72 (35%)	33/72 (46%)
no 20 līdz < 50	12/25 (48%)	12/25 (48%)	14/25 (56%)
no 50 līdz < 200	59/102 (58%)	59/102 (58%)	62/102 (61%)
≥200	50/73 (68%)	50/73 (68%)	54/73 (74%)
Pilnīgi aktīvu un pieejamu pretretrovīrusu (ARV) līdzekļu grupu skaits sākotnējā OBT			
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%)
Atbildes reakcija atkarībā no DTG kā OBT komponenta			
<i>DTG</i>	129/229 (56%)	127/229(55%)	146/229 (64%)
<i>DTG</i> (vienreiz dienā)	35/58 (60%)	34/58 (59%)	40/58 (69%)
<i>DTG</i> (divreiz dienā)	94/171 (55%)	93/171 (54%)	106/171 (62%)
Bez <i>DTG</i>	15/43 (35%)	19/43 (44%)	17/43 (40%)
Atbildes reakcija atkarībā no DTG un DRV kā OBT komponenta			
<i>DTG</i> un <i>DRV</i>	68/117 (58%)	60/117 (51%)	75/117 (64%)
Ar <i>DTG</i> , bez <i>DRV</i>	61/112 (54%)	67/112 (60%)	71/112 (63%)
Bez <i>DTG</i> , ar <i>DRV</i>	5/17 (29%)	8/17 (47%)	8/17 (47%)
Bez <i>DTG</i> , bez <i>DRV</i>	10/26 (38%)	11/26 (42%)	9/26 (35%)
Dzimums			
Vīrietis	104/200 (52%)	102/200 (51%)	118/200 (59%)
Sieviete	40/72 (56%)	44/72 (61%)	45/72 (63%)

Rase			
Baltā	90/185 (49%)	92/185 (50%)	103/185 (56%)
Melnā vai afroamerikāņu/cita	54/87 (62%)	54/87 (62%)	60/87 (69%)
Vecums (gadi)			
<50	81/162 (50%)	81/162 (50%)	96/162 (59%)
≥50	63/110 (57%)	65/110 (59%)	67/110 (61%)

N = pētāmo personu skaits randomizētajā kohortā.

OBT = optimizēta fona terapija (*Optimised Background Therapy*); DRV = darunavīrs; DTG = dolutegravīrs.

* Ietver pētāmās personas, kurām nekad nav sāкта OBT, kuras nepareizi iedalītas randomizētajā kohortā vai kurām atlases laikā bija pieejams viens vai vairāki aktīvi ARV līdzekļi, bet tie netika lietoti sākotnējās OBT ietvaros.

Randomizētajā kohortā vīrusa slodze <200 HIV-1 RNS kopijas/ml tika panākta 68%, 69% un 64% pētāmo personu attiecīgi 24., 48. un 96. nedēļā. Šajos laika punktos tādu pētāmo personu īpatsvars, kurām vīrusa slodze bija <400 HIV-1 RNS kopijas/ml, bija attiecīgi 75%, 70% un 64% (ITT-E, momentālgortms). CD4+ T šūnu skaita vidējās izmaiņas salīdzinājumā ar sākumstāvokli laika gaitā turpināja palielināties (t.i., 90 šūnas/mm³ 24. nedēļā, 139 šūnas/mm³ 48. nedēļā un 205 šūnas/mm³ 96. nedēļā). Pamatojoties uz apakšanalīzi randomizētajā kohortā, pētāmajām personām ar mazāko sākotnējo CD4+ T šūnu skaitu (<20 šūnas/mm³) laika gaitā tika konstatēts līdzīgs CD4+ šūnu skaita pieaugums kā pētāmām personām ar lielāku sākotnējo CD4+ T šūnu skaitu (>50, >100, >200 šūnas/mm³).

11. tabula. Pētījumā BRIGHTE konstatētie viroloģiskie iznākumi (HIV-1 RNS <40 kopijas/ml) 24., 48. un 96. nedēļā, lietojot fostemsavīru (pa 600 mg divreiz dienā) un optimizētu fona terapiju (nerandomizētā kohorta) (ITT-E populācija, momentālgortms)

	Fostemsavīrs pa 600 mg divreiz dienā		
	24. nedēļa (N = 99)	48. nedēļa (N = 99)	96. nedēļa (N = 99)
HIV-1 RNS < 40 kopijas/ml	37%	38%	37%
HIV-1 RNS ≥40 kopijas/ml	55%	53%	43%
Ir dati par norādīto periodu, bet ne <40 kopijas/ml	44%	33%	15%
Lietošana pārtraukta neefektivitātes dēļ	0%	2%	3%
Lietošana pārtraukta citu iemeslu dēļ, kamēr vēl nav panākts nomākums	2%	3%	6%
ART shēmas izmaiņas	8%	14%	19%
Nav viroloģisko datu	8%	9%	19%
Iemesli			
Dalība pētījumā/pētījuma zāļu lietošana pārtraukta nevēlama notikuma vai nāves dēļ	4%	7%	14%
Dalība pētījumā/pētījuma zāļu lietošana pārtraukta citu iemeslu dēļ	0%	2%	4%
Datu par norādīto periodu nav, bet turpina dalību pētījumā	4%	0%	1%

Nerandomizētajā kohortā (pētāmās personas, kuras nelieto pilnīgi aktīvus un apstiprinātus atlases laikā pieejamus pretretrovīrusu līdzekļus) tādu pētāmo personu īpatsvars, kurām HIV-1 RNS ir <200 kopijas/ml, bija 42%, 43% un 39% un tādu pētāmo personu īpatsvars, kurām HIV-1 RNS ir <400 kopijas/ml, bija 44%, 44% un 40% attiecīgi 24., 48. un 96. nedēļā (ITT-E, momentālgortms). CD4+ šūnu skaita vidējās izmaiņas no sākumstāvokļa laika gaitā palielinājās: 41 šūna/mm³ 24. nedēļā, 64 šūnas/mm³ 48. nedēļā un 119 šūnas/mm³ 96. nedēļā.

Pediatriiskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Rukobia vienā vai vairākās pediatriiskās populācijas apakšgrupās HIV infekcijas ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Temsavīra farmakokinētika pēc fostemsavīra lietošanas veselām un ar HIV-1 inficētām pētāmām personām ir līdzīga. Ar HIV-1 inficētām pētāmām personām temsavīra C_{max} un AUC un C_t atšķirības pētāmo personu vidū (%CV) bija attiecīgi no 20,5 līdz 63% un no 20 līdz 165%. Pamatojoties uz atlasītos 1. fāzes pētījumos iekļauto veselo pētāmo personu un ar HIV-1 inficēto pacientu populācijas farmakokinētikas analīzi, perorālā klīrensa un perorālā centrālā izkļiedes tilpuma atšķirības pētāmo personu vidū bija attiecīgi 43% un 48%.

Uzsūkšanās

Fostemsavīrs ir priekšzāles, kuras sārmainā fosfatāze uz tievās zarnas lūmena virsmas metabolizē par temsavīru un kuras parasti pēc iekšķīgas lietošanas plazmā nav konstatējamas. Aktīvā daļa temsavīrs uzsūcas viegli, laika mediāna līdz maksimālās koncentrācijas plazmā sasniegšanai (T_{max}) ir 2 stundas pēc devas lietošanas (tukšā dūšā). Temsavīrs uzsūcas tievajās zarnās un aklajā zarnā/augšupejošās resnās zarnas proksimālajā daļā.

Farmakokinētiskie parametri pēc vairāku fostemsavīra 600 mg devu iekšķīgas lietošanas divreiz dienā ar HIV-1 inficētām pieaugušām pētāmām personām ir parādīti 12. tabulā.

12. tabula. Temsavīra vairāku devu farmakokinētikas parametri pēc fostemsavīra iekšķīgas lietošanas pa 600 mg divreiz dienā

Farmakokinētiskie parametri	Ģeometriskā vidējā vērtība (CV%) ^a
C_{max} (µg/ml)	1,77 (39,9)
AUC (µg*h/ml)	12,90 (46,4)
C_{12} (µg/ml)	0,478 (81,5)

a. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzēm kopā ar uzturu vai bez tā, kombinācijā ar citiem pretretrovīrusu līdzekļiem.

CV = variāciju koeficients (*Coefficient of Variation*).

Pēc vienas fostemsavīra 600 mg devas iekšķīgas lietošanas temsavīra absolūtā biopieejamība bija 26,9%.

Uztura ietekme

Standarta maltīte (aptuveni 423 kcal, 36% tauku) neietekmēja temsavīra biopieejamību (AUC), bet, ieturot treknu maltīti (aptuveni 985 kcal, 60% tauku), tā palielinājās par 81%, kas netiek uzskatīts par klīniski nozīmīgu. Neatkarīgi no kaloriju un tauku daudzuma uzturs neietekmē temsavīra C_{max} plazmā.

Izkļiede

Pamatojoties uz *in vivo* datiem, aptuveni 88% temsavīra saistās ar cilvēka plazmas proteīniem. Cilvēka seruma albumīns ir galvenais plazmas proteīns, ar ko cilvēka organismā saistās temsavīrs. Aprēķināts, ka temsavīra izkļiedes tilpums līdzsvara stāvoklī (V_{ss}) pēc intravenozas ievadīšanas ir 29,5 l. Visa radioloģiski iezīmētā oglekļa C_{max} attiecība starp asinīm un plazmu bija aptuveni 0,74, kas liecina, ka temsavīrs un tā metabolīti maz saistās ar sarkanajām asinīs šūnām. Temsavīra brīvā frakcija plazmā bija aptuveni 12-18% veselām pētāmām personām, 23% pētāmām personām ar smagiem aknu darbības traucējumiem, 19% pētāmām personām ar smagiem nieru darbības traucējumiem un 12% ar HIV-1 inficētiem pacientiem.

Biotransformācija

In vivo temsavīra galvenais metabolisma ceļš ir hidrolīze esterāžu ietekmē (36,1% lietotās devas), bet sekundārais - CYP3A4 mediētais oksidatīvais metabolisms (21,2% lietotās devas). Citi ar CYP3A4 nesaistīti metabolīti veidojas no 7,2% lietotās devas. Glikuronidācija ir neliels metabolisma ceļš (<1% lietotās devas).

Temsavīrs tiek plaši metabolizēts, līdz ar to tikai 3% lietotās devas tiek konstatēti cilvēka urīnā un izkārnījumos. Temsavīrs tiek biotransformēts par diviem galvenajiem cirkulējošiem neaktīviem metabolītiem - BMS-646915 (hidrolīzes produkts) un BMS-930644 (N-dealkilācijas produkts).

Mijiedarbība

Pamatojoties uz *in vitro* un klīniskiem datiem par zāļu mijiedarbību, nav gaidāma nozīmīga mijiedarbība, ja fostemsavīru lieto vienlaicīgi ar CYP enzīmu, uridīna difosfāta glikuronoziltransferāžu (UGT), P-gp, vairāku zāļu rezistences proteīna (MRP)2, žults sāļu eksporta sūkņa (BSEP), nātrija tauroholāta kotransportējošā polipeptīda (NTCP), OAT1, OAT3, organisko katjonu transportproteīnu (OCT)1 un OCT2 substrātiem. Pamatojoties uz *in vitro* datiem, temsavīrs un abi tā metabolīti (BMS-646915 un BMS-930644) inhibēja vairāku zāļu un toksīnu ekstrūzijas proteīnu (MATE)1/2K. Taču maz ticams, ka šī mijiedarbība ir klīniski nozīmīga.

Eliminācija

Temsavīra terminālais pusperiods ir aptuveni 11 stundas. Temsavīra klīrenss no plazmas pēc intravenozas ievadīšanas bija 17,9 l/h, un šķietamais klīrenss (CL/F) pēc iekšķīgas lietošanas bija 66,4 l/h. Pēc vienas ar ¹⁴C iezīmētas fostemsavīra 300 mg devas iekšķīgas lietošanas cilvēkiem veiktā masas līdzsvara pētījumā 51% un 33% radioaktivitātes ieguva attiecīgi urīnā un izkārnījumos. Pamatojoties uz ierobežoto žults savākšanu šajā pētījumā (3-8 stundas pēc devas lietošanas), ar žulti tika izvadīti 5% radioaktīvās devas, kas liecina, ka daļu no ekskrecijas ar izkārnījumiem veido izvadīšana ar žults starpniecību.

Linearitāte/nelinearitāte

Pēc fostemsavīra ilgstošās darbības tablešu vienreizējas un atkārtotas lietošanas ar HIV-1 inficētām pētāmām personām temsavīra kopējā iedarbība plazmā (C_{max} un AUC) palielinājās proporcionāli vai mazliet vairāk nekā proporcionāli devai.

Īpašas pacientu populācijas

Pediātriskā populācija

Temsavīra farmakokinētika bērnu un par 18 gadiem jaunāku pusaudžu organismā nav vērtēta.

Gados vecāki cilvēki

Temsavīra populācijas farmakokinētikas analīze, izmantojot datus par ar HIV-1 inficētiem pieaugušajiem, liecināja, ka vecums neradīja klīniski nozīmīgu ietekmi uz temsavīra kopējo iedarbību.

Dati par temsavīra farmakokinētiku par 65 gadiem vecākām pētāmām personām ir ierobežoti. Gados vecāki pacienti var būt jutīgāki pret zāļu lietošanas izraisītu QT intervāla pagarināšanos (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Nieru darbības traucējumu ietekmi uz temsavīra kopējo iedarbību pēc vienas fostemsavīra 600 mg devas lietošanas vērtēja atklātā pētījumā 30 pieaugušām pētāmām personām ar normālu nieru darbību, viegliem, vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem, kā arī pētāmām personām ar nieru slimību terminālā stadijā, kurām veic hemodialīzi (n=6 katrā grupā). Pamatojoties uz kreatinīna klīrensu (KLkr) $60 \leq \text{KLkr} \leq 89$ (viegli traucējumi), $30 \leq \text{KLkr} < 60$ (vidēji smagi traucējumi), KLkr

<30 (smagi traucējumi un nieru slimība terminālā stadijā ar hemodialīzi) ml/min, nekonstatēja nieru darbības traucējumu radītu klīniski nozīmīgu ietekmi uz temsavīra (kopējās un nesaistītās frakcijas) farmakokinētiskajiem kopējās iedarbības parametriem (C_{max} un AUC). Pacientu grupā, kuriem bija smagi nieru darbības traucējumi, vidējā nesaistītās frakcijas (fu) TMR vērtība bija par aptuveni 58% lielāka nekā pacientu grupā ar normālu nieru darbību. Pēc regresijas modeļa prognozētā plazmā novērojamā TMR nesaistītās frakcijas C_{max} un AUC to pacientu grupās, kuriem bija viegli, vidēji smagi vai smagi nieru darbības traucējumi, vidēji palielinājās par $\leq 15\%$, bet AUC1 - par $\leq 30\%$. Saistītās un nesaistītās frakcijas C_{max} bija zemāka par C_{max} robežvērtību – paaugstināšanos par aptuveni 4,2 reizēm (7500 ng/ml), kas noteikta, pamatojoties uz temsavīra iedarbības intensitātes un atbildes reakcijas attiecību. Temsavīru nebija iespējams viegli izvadīt ar hemodialīzi, aptuveni 12,3% lietotās devas izvadīja 4 stundas ilga hemodialīzes seansa laikā. Sākot hemodialīzi 4 stundas pēc temsavīra lietošanas, kopējā temsavīra C_{max} plazmā paaugstinājās vidēji par 46% un AUC samazinājās vidēji par 11%, salīdzinot ar farmakokinētiku bez hemodialīzes.

Aknu darbības traucējumi

Aknu darbības traucējumu ietekmi uz temsavīra kopējo iedarbību pēc vienas fostemsavīra 600 mg devas lietošanas vērtēja atklātā pētījumā 30 pieaugušām pētāmām personām ar normālu aknu darbību (n=12), viegliem (A pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas, n=6), vidēji smagiem (B pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas, n=6), vai smagiem (C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas, n=6) aknu darbības traucējumiem. Pacientiem ar viegliem līdz smagiem aknu darbības traucējumiem kopējā iedarbība, vērtējot gan pēc nesaistītās, gan kopējās daļas C_{max} un AUC, bija palielinājusies no 1,2 līdz 2,2 reizēm, taču divpusējā 90% TI augšējās robežas aknu darbības traucējumu ietekmei uz kopējā un nesaistītā temsavīra C_{max} plazmā ir zemākas nekā C_{max} sliekšņa vērtība (palielinājās aptuveni 4,2 reizes (7500 ng/ml)), kas noteikta, pamatojoties uz temsavīra kopējās iedarbības un atbildes reakcijas attiecību (skatīt 5.1. apakšpunktu, Ietekme uz elektrokardiogrammu).

Dzimums

Populācijas farmakokinētikas analīzes neliecināja par klīniski nozīmīgu dzimuma ietekmi uz temsavīra kopējo iedarbību. No 764 analīzē iekļautajām pētāmajām personām 216 (28%) bija sievietes.

Rase

Populācijas farmakokinētikas analīzes neliecināja par klīniski nozīmīgu rases ietekmi uz temsavīra kopējo iedarbību.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Kancerogēnēze un mutagēnēze

Ne fostemsavīrs, ne temsavīrs nebija mutagēns vai klastogēns, izmantojot *in vitro* testus baktērijām un zīdītāju šūnu kultūrām, kā arī *in vivo* žurku kodoliņu testā. Fostemsavīrs nebija kancerogēns ilgtermiņa pētījumos pelēm un žurkām pēc zāļu perorālas lietošanas attiecīgi līdz 26 un 100 nedēļām ilgi.

Reproduktīvā toksicitāte

Žurkām pie TMR kopējās iedarbības, kas līdz 125 reizēm pārsniedz kopējo iedarbību cilvēkam, lietojot RDH, tēviņu fertilitātes traucējumus nekonstatēja, lai gan tika konstatēta toksiska ietekme uz sēkliniekiem un sēklinieku piedēkļiem. Kad kopējā iedarbība līdz 186 reizēm pārsniedza kopējo iedarbību cilvēkam, lietojot RHD, nekonstatēja nelabvēlīgu ietekmi uz mātišu fertilitāti un grūsnības agrīno posmu. Lai gan embrija/augļa pakļaušana šo zāļu iedarbībai tika pierādīta atsevišķā izklīdes pētījumā grūsnām žurkām, kurām iekšķīgi lietoja ^{14}C -FTR, šīm sugām pie iedarbības līmeņa, kas līdz 200 reizēm pārsniedz kopējo iedarbību cilvēkam, lietojot RHD, nekonstatēja ietekmi uz embrija/augļa attīstību. Trušiembriofetālā attīstība nebija ietekmēta arī tad, kad kopējā iedarbība līdz 30 reizēm pārsniedza kopējo iedarbību cilvēkam, lietojot RHD. Žurkām pie kopējās iedarbības, kas līdz 50 reizēm pārsniedza kopējo iedarbību cilvēkam, lietojot RHD, nekonstatēja ietekmi uz prenatalo un postnatalo attīstību, tai skaitā uz pubertātes sasniegšanu un iemācītā atcerēšanos pēcnācējiem. Kad kopējā iedarbība mātiņai līdz 130 reizēm pārsniedza cilvēkam, lietojot RHD, konstatēto AUC,

pēcncējiem konstatēja samazinātu dzīvotspēju pēc dzimšanas, iespējams, saistībā ar pastiprinātu pakļaušanu TMR iedarbībai ar mātes pienu. TMR ir konstatējams laktējošu žurku pienā un ar laktāciju šo zāļu iedarbībai pakļauto žurku mazuļu asinīs.

Atkārtotu devu toksicitāte

Fostemsavīrs ir vērtēts atkārtotu devu toksicitātes pētījumos žurkām (līdz 26 nedēļām) un suņiem (līdz 39 nedēļām). Kardiovaskulārie telemetriskie pētījumi liecināja, ka gan FTR, gan MTR minimāli pagarina QT intervālu suņiem (par aptuveni 8-18 ms), ja TMR koncentrācija plazmā ir >2x RHD C_{max}. Galvenās atrades bija toksiska ietekme uz sēkliniekiem (sēklas kanāliņu epitēlija deģenerācija, samazināts spermatozoīdu kustīgums un spermatozoīdu morfoloģiskas izmaiņas), toksiska ietekme uz nierēm (samazināts urīna pH, nieru kanāliņu paplašināšanās, palielināta nieru masa un urīna tilpums), toksiska ietekme uz virsnierēm (angiektāzijas, palielināts dziedzeru izmērs un masa) un toksiska ietekme uz aknām (žults pigmenta izgulsnēšanās aknu kanāliņu sistēmā un lipofuscīna pigmenta izgulsnēšanās Kupfera šūnās). Šīs atrades konstatēja tikai žurkām (kad sistēmiskā iedarbība \geq 30 reizes pārsniedza kopējo klīnisko iedarbību cilvēkam atbilstoši AUC, ko rada 600 mg lietošana divreiz dienā), izņemot toksisku ietekmi uz aknām, par kuru ziņots suņiem (kad kopējā iedarbība ir \geq 3 reizes lielāka). Lielākā daļa šo reakciju bija atkarīgas no ilguma un atgriezeniskas pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Hidroksipropilceluloze
Hipromeloze
Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds
Magnija stearāts

Tabletes apvalks

Poli(vinilspirts)
Titāna dioksīds (E171)
Makrogols 3350
Talks
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojams.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Baltas augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudeles ar bērniem neatveramām polipropilēna aizdarēm, kas satur ar polietilēnu pārklātu un ar indukciju piekarsētu izolāciju. Katrā iepakojumā ir viena vai trīs pudeles ar 60 ilgstošās darbības tabletēm katrā.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2021. gada 4. februāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) RAŽOTĀJS(-I)
UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS
NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ
DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rukobia 600 mg ilgstošās darbības tabletes
fostemsavirum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra ilgstošās darbības tablete satur fostemsavīra trometamīnu, kas atbilst 600 mg fostemsavīra.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Ilgstošās darbības tabletes
60 ilgstošās darbības tabletes

180 (3 pudeles pa 60) ilgstošās darbības tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

rukobia

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELES ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rukobia 600 mg ilgstošās darbības tabletes
fostemsavirum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra ilgstošās darbības tablete satur fostemsavīra trometamīnu, kas atbilst 600 mg fostemsavīra.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

60 ilgstošās darbības tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

ViiV Healthcare BV

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1518/001

EU/1/20/1518/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Rukobia 600 mg ilgstošās darbības tabletes *fostemsavirum*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Rukobia un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Rukobia lietošanas
3. Kā lietot Rukobia
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Rukobia
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Rukobia un kādam nolūkam to lieto

Rukobia satur fostemsavīru, kas ir HIV ārstēšanai paredzētu pretretrovīrusu zāļu veids, ko sauc par *piesaistes inhibitoriem (attachment inhibitors, AI)*. Tās darbojas, piesaistoties vīrusam un pēc tam neļaujot tam iekļūt Jūsu asins šūnās.

Rukobia kopā ar citiem pretretrovīrusu līdzekļiem (*kombinētas terapijas veidā*) lieto HIV infekcijas ārstēšanai pieaugušajiem, kuru ārstēšanas iespējas ir ierobežotas (citas pretretrovīrusu zāles nav pietiekami iedarbīgas vai piemērotas).

Ar Rukobia nav iespējams izārstēt HIV infekciju; šīs zāles samazina vīrusa daudzumu Jūsu organismā un uztur to zemā līmenī. Tā kā HIV Jūsu organismā samazina CD4 šūnu skaitu, HIV vīrusa noturēšana zemā līmenī palielinās arī CD4 šūnu skaitu asinīs. CD4 šūnas ir balto asins šūnu paveids, kas ir nozīmīgs palīgs organismam cīņā ar infekciju.

2. Kas Jums jāzina pirms Rukobia lietošanas

Neietojiet Rukobia šādos gadījumos:

- ja Jums ir **alerģija pret fostemsavīru** vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jūs lietojat kādas no šīm zālēm:
 - **karbamazepīnu** vai **fenitoīnu** (lieto **epilepsijas** ārstēšanai un krampju profilaksei);
 - **mitotānu** (vairāku **vēža** veidu ārstēšanai);
 - **enzalutamīdu** (**priekšdziedzera vēža** ārstēšanai);

- rifampicīnu (dažu **bakteriālu infekciju**, piemēram, **tuberkulozes**, ārstēšanai);
- **divšķautņu asinszāli** (*Hypericum perforatum*) saturošas zāles (augu izcelsmes zāles **depresijas** ārstēšanai).

➔ **Ja domājat, ka kaut kas no minētā attiecas uz Jums, nelietojiet Rukobia**, kamēr neesat konsultējies ar ārstu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Traucējumi, kuriem Jums vajadzētu pievērst uzmanību

Dažiem cilvēkiem, kuri lieto zāles HIV infekcijas ārstēšanai, rodas citi traucējumi, kuri var būt nopietni. Tie ir:

- infekcijas un iekaisums;
- locītavu sāpes, stīvums un kaulu pārmaiņas.

Jums jāzina, kādām nozīmīgām pazīmēm un simptomiem ir jāpievērš uzmanība Rukobia lietošanas laikā.

➔ Skatīt šīs instrukcijas 4. punktu.

Pirms Jūs lietojat Rukobia, Jūsu ārstam jāzina,

- ja Jums ir vai ir bijuši **sirdsdarbības traucējumi** vai ja Jūs pamanāt neparastas sirdsdarbības izmaiņas (piemēram, pārāk ātra vai pārāk lēna sirdsdarbība). Rukobia var ietekmēt sirdsdarbības ritmu;
- ja Jums ir vai ir bijusi **aknu slimība**, tai skaitā B vai C hepatīts.

➔ Ja tas ir attiecināms uz Jums, **konsultējieties ar ārstu**. Jums šo zāļu lietošanas laikā var būt nepieciešamas papildu pārbaudes, tai skaitā asins analīzes.

Jums regulāri būs jāveic asins analīzes

Kamēr lietosiet Rukobia, ārsts Jums regulāri nozīmēs asins analīzes, lai noteiktu HIV daudzumu Jūsu asinīs un lai pārbaudītu, vai nav blakusparādību. Plašāka informācija par šīm blakusparādībām sniegta šīs instrukcijas **4. punktā**.

Regulāri sazinieties ar ārstu

Rukobia palīdz kontrolēt Jūsu stāvokli, taču ar to nav iespējams izārstēt HIV infekciju. Lai nepieļautu slimības norises pasliktināšanos, Jums jāturpina lietot šīs zāles katru dienu. Tā kā ar Rukobia nav iespējams izārstēt HIV infekciju, Jums aizvien var rasties citas ar HIV infekciju saistītas infekcijas un slimības.

➔ **Sazinieties ar ārstu un nepārtrauciet Rukobia lietošanu**, kamēr to darīt nav ieteicis ārsts.

Bērni un pusaudži

Rukobia nav ieteicama cilvēkiem līdz 18 gadu vecumam, jo tā šajā vecuma grupā nav pētīta.

Citas zāles un Rukobia

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja Jūs lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis kādas citas zāles vai arī sākat lietot jaunas zāles.

Rukobia nedrīkst lietot kopā ar dažām citām zālēm

Nelietojiet Rukobia, ja lietojat kādas no šīm zālēm:

- **karbamazepīnu** vai **fenitoīnu epilepsijas** ārstēšanai un krampju profilaksei;
- **mitotānu** vairāku **vēža** veidu ārstēšanai;
- **enzalutamīdu priekšdziedzera vēža** ārstēšanai;

- rifampicīnu dažu **bakteriālu infekciju**, piemēram, **tuberkulozes**, ārstēšanai;
- **divšķautņu asinszāli** (*Hypericum perforatum*) saturošas zāles (augu izcelsmes zāles **depresijas** ārstēšanai).

Šīs zāles nav ieteicams lietot kopā ar Rukobia:

- elbasvīru/grazoprevīru **C hepatīta** ārstēšanai.

➔ **Pastāstiet ārstam vai farmaceitam**, ja Jūs ārstē ar šīm zālēm.

Dažas zāles var ietekmēt Rukobia iedarbību

vai arī tās Jums var palielināt blakusparādību iespējamību. Arī Rukobia var ietekmēt dažu citu zāļu iedarbību.

Pastāstiet ārstam, ja lietojat kādas no šajā sarakstā minētajām zālēm:

- amiodaronu, dizopiramīdu, ibutilīdu, prokainamīdu, hinidīnu vai sotalolu, ko lieto **sirdsdarbības traucējumu** ārstēšanai;
- **statīnus** (atorvastatīnu, fluvastatīnu, pitavastatīnu, rosuvastatīnu vai simvastatīnu), ko lieto **holesterīna līmeņa pazemināšanai**;
- etinilestradiolu, ko lieto kā **kontracepcijas līdzekli**;
- tenofovīra alafenamīdu, ko lieto kā **pretvīrusu līdzekli**.

➔ **Pastāstiet ārstam vai farmaceitam**, ja lietojat kādas no šīm zālēm. Ārsts var nolemt pielāgot zāļu devu vai nozīmēt papildu pārbaudes.

Grūtniecība

Ja Jūs esat **grūtniece**, ja **domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība**, vai **plānojat grūtniecību**, **nelietojiet Rukobia**, kamēr neesat konsultējies ar ārstu. **Ārsts** ar Jums apspriedīs Rukobia lietošanas grūtniecības laikā sniegto ieguvumu un radīto risku Jūsu bērnam.

Barošana ar krūti

Sievietēm ar HIV **nav ieteicams** barot bērnu ar krūti, jo HIV infekcija ar mātes pienu var tikt nodota bērnam.

Nav zināms, vai Rukobia sastāvdaļas var izdalīties mātes pienā un kaitēt Jūsu bērnam.

Ja barojat bērnu ar krūti vai domājat par barošanu ar krūti, tas **pēc iespējas ātrāk ir jāapspriež** ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Rukobia var izraisīt reiboni un citas blakusparādības, kas mazina modrību.

Nevadiet transportlīdzekli un neapkalpojiet mehānismus, ja neesat pārliecināts, ka Jums šo blakusparādību nav.

3. Kā lietot Rukobia

Vienmēr lietojiet Rukobia tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

- Rukobia **parastā deva** ir viena 600 mg tablete divreiz dienā.
- **Rukobia tablete jānorij vesela**, uzdzerot šķidrumu. **Tabletes nedrīkst košļāt, saspīst vai sadalīt** — šādā gadījumā ir risks, ka zāles Jūsu organismā var tikt izdalītas pārāk ātri.

- Jūs varat lietot Rukobia **neatkarīgi no ēšanas**.

Ja esat lietojis Rukobia vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis pārāk daudz Rukobia tablešu, **sazinieties ar ārstu vai farmaceitu**. Ja iespējams, parādiet viņiem Rukobia iepakojumu.

Ja esat aizmirsis lietot Rukobia

Lietojiet zāles, tiklīdz par tām atceraties. Tomēr tad, ja ir pienācis laiks nākamajai devai, aizmirsto devu izlaidiet un turpiniet lietot zāles, kā parasti. **Nelietojiet dubultu devu**, lai aizvietotu aizmirsto devu. Ja neesat pārliecināts, kā rīkoties, **konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu**.

Ja pārtraucat lietot Rukobia

Nepārtrauciet Rukobia lietošanu bez konsultēšanās ar ārstu.

Lai kontrolētu HIV infekciju un nepieļautu slimības norises pasliktināšanos, lietojiet Rukobia, kamēr ārsts Jums iesaka to darīt. Nepārtrauciet lietošanu, ja vien ārsts nav licis Jums to darīt.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas, **tādēļ ir ļoti svarīgi pastāstīt ārstam par jebkādam Jūsu veselības izmaiņām**.

Infekcijas un iekaisuma simptomi ir novērojami bieži (var skart pat 1 no 10 cilvēkiem)

Cilvēkiem ar progresējošu HIV infekciju (AIDS) ir vāja imūnsistēma un lielāka nopietnu infekciju (*oportūnistisku infekciju*) iespējamība. Uzsākot ārstēšanu, imūnā sistēma kļūst stiprāka, līdz ar to organisms sāk cīnīties pret infekcijām.

Var rasties infekcijas un iekaisuma simptomi, kuru cēlonis ir vai nu

- senas, slēptas infekcijas, kas atkal uzliesmo, kad organisms ar tām cīnās, vai
- imūnās sistēmas kļūdaini uzbrukums veselajiem organisma audiem (*autoimūni traucējumi*).

Autoimūno traucējumu simptomi var rasties daudzus mēnešus pēc tam, kad esat sācis lietot zāles HIV infekcijas ārstēšanai.

Simptomi var būt:

- **muskuļu vājums** un/vai **sāpes**;
- **locītavu sāpes** vai **pietūkums**;
- **vājums**, kas sākas plaukstās un pēdās un izplatās rumpja virzienā.
- **sirdsklauves** vai **trīce**;
- **pārmērīgs nemiers** un **kustīgums** (*hiperaktivitāte*).

Ja Jums rodas kādi infekcijas un iekaisuma simptomi vai ja pamanāt kādu no iepriekš minētajiem simptomiem:

- ➔ **nekavējoties informējiet ārstu**. Nelietojiet citas zāles infekcijas ārstēšanai, ja neesat konsultējies ar ārstu.

Ļoti bieži sastopamas blakusparādības (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- slikta dūša;
- caureja.

- vemšana;
- vēdersāpes;
- galvassāpes;
- izsitumi.

➔ Ja Jums rodas kādas blakusparādības, **konsultējieties ar ārstu.**

Bieži sastopamas blakusparādības (var skart ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- gremošanas traucējumi (*dispepsija*);
- enerģijas trūkums (*nogurums*);
- elektrokardiogrammā atklāti sirdsdarbības ritma traucējumi (*pagarināts QT intervāls*);
- muskuļu sāpes (*mialģija*);
- miegainība;
- reibonis;
- garšas sajūtas traucējumi (*disgeizija*);
- meteorisms;
- miega traucējumi (*bezmiegs*);
- nieze.

➔ Ja Jums rodas kādas blakusparādības, **konsultējieties ar ārstu.**

Dažas blakusparādības var būt konstatējamās tikai asins analīzēs un var neparādīties uzreiz pēc Rukobia lietošanas uzsākšanas.

Bieži sastopamas blakusparādības, kas var tikt konstatētas asins analīzēs:

- paaugstināts muskuļu sintezēto enzīmu (*kreatīnfosfokināzes*, kas liecina par muskuļu bojājumu) līmenis;
- paaugstināts kreatinīna, kas liecina, cik labi darbojas nieres, līmenis asins analīzēs;
- paaugstināts aknu sintezēto enzīmu (*transamināžu*, kas liecina par aknu bojājumu) līmenis.

Citas blakusparādības, kas var tikt konstatētas asins analīzēs

Dažiem cilvēkiem radās citas blakusparādības, taču precīzs to biežums nav zināms:

- paaugstināts bilirubīna (aknās sintezētas vielas) līmenis asinīs.

Locītavu sāpes, stīvums un kaulu pārmaiņas

Dažiem cilvēkiem, kuri lieto kombinētu terapiju HIV infekcijas ārstēšanai, rodas traucējums, kuru sauc par *osteonekrozi*. Šī traucējuma gadījumā samazinātas kaula asinsapgādes dēļ atmirst daļa kaulaudu. Šī traucējuma iespējamība cilvēkiem var būt lielāka:

- ja viņi ilgstoši ir lietojuši kombinētu terapiju;
- ja viņi lieto arī pretiekaisuma līdzekļus, kurus sauc par kortikosteroīdiem;
- ja viņi lieto alkoholu;
- ja viņiem ir ļoti vāja imūnsistēma;
- ja viņiem ir palielināta ķermeņa masa.

Osteonekrozes pazīmes:

- locītavu stīvums;
- sāpes locītavās (īpaši gūžā, celī vai plecā);
- apgrūtinātas kustības.

Ja pamanāt kādus no šiem simptomiem:

→ **informējiet ārstu.**

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Rukobia

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietojiet Rukobia pēc derīguma termiņa, kas norādīts uz kastītes un pudeles pēc EXP.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija**Ko Rukobia satur**

- Aktīvā viela ir fostemsavīrs. Katra tablete satur fostemsavīra trometamīnu, kas atbilst 600 mg fostemsavīra.
- Citas sastāvdaļas ir hidroksipropilceluloze, hipromeloze, koloidāls bezūdens silīcija dioksīds, magnija stearāts, poli(vinilspirts), titāna dioksīds (E171), makrogols 3350, talks, dzeltenais dzelzs oksīds (E172), sarkanais dzelzs oksīds (E172).

Rukobia ārējais izskats un iepakojums

Rukobia 600 mg ilgstošās darbības tabletes ir smilškrāsas, ovālas, abpusēji izliektas, aptuveni 19 mm garas, 10 mm platas un 8 mm biezas apvalkotas tabletes ar kodu "SV 1V7" vienā pusē.

Katrā iepakojumā ir viena vai trīs pudeles ar 60 ilgstošās darbības tabletēm katrā.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Nederland

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Sverige

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

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.