

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Rukobia 600 mg tablete s produljenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 600 mg fostemsavira u obliku fostemsavirtrometamina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s produljenim oslobađanjem

Ovalne, bikonveksne tablete bež boje, približne duljine 19 mm, širine 10 mm i debljine 8 mm, s utisnutom oznakom 'SV 1V7' na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Rukobia je u kombinaciji s drugim antiretroviroticima indicirana za liječenje HIV-1 infekcije rezistentne na više lijekova u odraslih osoba za koje nije moguće sastaviti nijedan drugi supresijski antivirusni režim (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Lijek Rukobia moraju propisati liječnici s iskustvom u liječenju HIV infekcije.

Doziranje

Preporučena doza je 600 mg fostemsavira dvaput na dan.

Propuštene doze

Ako bolesnik propusti uzeti dozu fostemsavira, treba uzeti propuštenu dozu čim se sjeti, osim ako je već skoro vrijeme za sljedeću dozu. U tom slučaju, propuštenu dozu treba preskočiti, a sljedeću dozu uzeti prema uobičajenom rasporedu. Bolesnik ne smije uzeti dvostruku dozu da bi nadoknadio zaboravljenu dozu.

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje bubrežne funkcije

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije ni onih na hemodijalizi (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje jetrene funkcije

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost fostemsavira u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu još ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelu 5.2, ali nije moguće dati preporuku o doziranju.

Način primjene

Peroralna primjena.

Fostemsavir se može uzimati s hranom ili bez nje (vidjeti dio 5.2). Tabletu s produljenim oslobađanjem treba progutati cijelu s vodom. Ne smije se žvakati, drobiti ni lomiti.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1

Istodobna primjena sa snažnim induktorima CYP3A, koji između ostalih uključuju: karbamazepin, fenitoin, mitotan, enzalutamid, rifampicin i gospinu travu (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Upalni sindrom imunološke rekonstitucije

U bolesnika s HIV infekcijom i teškom imunodeficijencom u trenutku uvođenja kombinirane antiretrovirusne terapije (ART) može se razviti upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke infekcije te uzrokovati ozbiljna klinička stanja ili pogoršanje simptoma. Takve su reakcije obično primijećene unutar prvih nekoliko tjedana ili mjeseci nakon uvođenja ART-a. Relevantni primjeri su citomegalovirusni retinitis, generalizirane i/ili žarišne mikobakterijske infekcije i pneumonija uzrokovana *Pneumocystis jirovecii* (ranije zvana *P. carinii*). Potrebno je bez odlaganja procijeniti sve upalne simptome i po potrebi započeti liječenje. U uvjetima imunološke rekonstitucije prijavljeni su i autoimuni poremećaji (kao što su Gravesova bolest, autoimuni hepatitis, polimiozitis i Guillain-Barréov sindrom); međutim, vrijeme do njihove pojave je varijabilno te oni mogu nastupiti mjesecima nakon uvođenja liječenja, ponekad s atipičnom kliničkom slikom.

Produljenje QTc intervala

Pokazalo se da doza fostemsavira veća od terapijske (kojom se postiže C_{max} približno 4,2 puta veći nego kod primjene terapijske doze) značajno produljuje QTc interval na elektrokardiogramu (vidjeti dio 5.1). Fostemsavir treba primjenjivati uz oprez u bolesnika koji u anamnezi imaju produljenje QT intervala, pri istodobnoj primjeni s lijekom za koji se zna da može uzrokovati *torsade de pointes* (npr. amiodaronom, dizopiramidom, ibutilidom, prokainamidom, kinidinom ili sotalolom) te u bolesnika s relevantnom otprije postojećom srčanom bolešću. Stariji bi bolesnici mogli biti podložniji lijekom izazvanom produljenju QT intervala.

Bolesnici istodobno zaraženi virusom hepatitisa B ili C

U bolesnika istodobno zaraženih virusom hepatitisa B i/ili C preporučuje se praćenje biokemijskih parametara jetre. Bolesnici s kroničnim hepatitisom B ili C koji se liječe kombiniranom antiretrovirusnom terapijom izloženi su povećanom riziku od teških i potencijalno smrtonosnih jetrenih nuspojava. U slučaju istodobne primjene antiretrovirusne terapije za hepatitis B ili C, pročitajte relevantne informacije o lijeku i za te lijekove.

Oportunističke infekcije

Bolesnike treba upozoriti da liječenje fostemsavirom ili bilo kojim drugim antiretrovirusnim lijekom ne može izliječiti HIV infekciju, zbog čega se i dalje mogu javljati oportunističke infekcije i druge komplikacije povezane s HIV infekcijom. Stoga bolesnici moraju biti pod strogim kliničkim nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju tih bolesti povezanih s HIV infekcijom.

Osteonekroza

Premda se smatra da osteonekroza ima više uzroka (uključujući primjenu kortikosteroida i bisfosfonata, konzumiranje alkohola, tešku imunosupresiju, veći indeks tjelesne mase), slučajevi te bolesti prijavljeni su u bolesnika s uznapredovalom HIV bolešću i/ili onih dugotrajno izloženih kombiniranoj antiretrovirusnoj terapiji. Bolesnike treba uputiti da zatraže liječničku pomoć ako primijete bolove u zglobovima, ukočenost zglobova ili otežano kretanje.

Ograničen raspon antivirusne aktivnosti

Podaci prikupljeni *in vitro* ukazuju na to da je antivirusna aktivnost temsavira ograničena na sojeve virusa HIV-1 iz skupine M. Rukobia se ne smije koristiti za liječenje infekcija koje uzrokuju sojevi virusa HIV-1 koji ne pripadaju skupini M (vidjeti dio 5.1).

Unutar sojeva iz skupine M bilježi se znatno manja antivirusna aktivnost protiv virusa podtipa CRF01_AE. Dostupni podaci pokazuju da taj podtip ima prirodnu rezistenciju na temsavir (vidjeti dio 5.1). Ne preporučuje se koristiti lijek Rukobia za liječenje infekcija uzrokovanih sojevima virusa HIV-1 iz skupine M koji su podtipa CRF01_AE.

Interakcije s drugim lijekovima

Ne preporučuje se istodobna primjena fostemsavira s elbasvirom/grazoprevirom jer bi povišene koncentracije grazoprevira mogle povećati rizik od porasta vrijednosti ALT-a (vidjeti dio 4.5).

Kad se primjenjuju istodobno s fostemsavirom, preporučuje se prilagodba i/ili pažljiva titracija doze određenih statina koji su supstrati prijenosnika OATP1B1/3 ili BCRP-a (rosuvastatin, atorvastatin, pitavastatin, simvastatin i fluvastatin) (vidjeti dio 4.5).

Kad se fostemsavir primjenjivao istodobno s oralnim kontraceptivima, temsavir je povisio koncentracije etinilestradiola. U bolesnika koji se liječe fostemsavirom doze terapija utemeljenih na estrogenu, uključujući oralne kontraceptive, ne smiju sadržavati više od 30 µg etinilestradiola na dan (vidjeti dio 4.5). Nadalje, oprez se osobito preporučuje u bolesnika koji imaju dodatne faktore rizika za tromboembolijske događaje.

Kad se fostemsavir primjenjuje istodobno s tenofoviralfenamidom (TAF), očekuje se da će temsavir povisiti plazmatske koncentracije TAF-a zbog inhibicije prijenosnika OATP1B1/3 i/ili BCRP-a. Preporučena doza TAF-a pri istodobnoj primjeni s fostemsavirom iznosi 10 mg (vidjeti dio 4.5).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinak drugih lijekova na farmakokinetiku temsavira

Temsavir je supstrat P-glikoproteina (P-gp) i proteina koji uzrokuje rezistenciju raka dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP), ali ne i prijenosnika organskih aniona OATP1B1 i OATP1B3. Njegova biotransformacija do dvaju cirkulirajućih metabolita, BMS-646915 i BMS-930644, odvija se putem neidentificiranih esteraza (36,1%) odnosno enzima 3A4 citokroma P₄₅₀ (CYP3A4) (21,2%).

Kad se fostemsavir primjenjivao istodobno sa rifampicinom, snažnim induktorom CYP3A, opaženo je značajno sniženje plazmatskih koncentracija temsavira. Do značajnih sniženja plazmatskih koncentracija temsavira može doći i kad se fostemsavir primjenjuje istodobno s drugim snažnim induktorima CYP3A, što može dovesti do gubitka virološkog odgovora (vidjeti dio 4.3).

Temeljem rezultata kliničkih ispitivanja interakcija s drugim lijekovima u kojima su se primjenjivali kobicistat i ritonavir, fostemsavir se može primjenjivati istodobno sa snažnim inhibitorima CYP3A4, proteina BCRP i/ili P-gp (npr. klaritromicinom, itrakonazolom, posakonazolom i vorikonazolom) bez prilagođavanja doze.

Učinak temsavira na farmakokinetiku drugih lijekova

Temsavir je *in vitro* inhibirao OATP1B1 i OATP1B3 ($IC_{50} = 32$ odnosno $16 \mu M$). Uz to, temsavir i njegova dva metabolita (BMS-646915 i BMS-930644) inhibirali su BCRP ($IC_{50} = 12, 35$ odnosno $3,5 - 6,3 \mu M$). Prema tim podacima, očekuje se da će temsavir utjecati na farmakokinetiku djelatnih tvari koje su supstrati prijenosnika OATP1B1/3 ili BCRP-a (npr. rosuvastatin, atorvastatin, simvastatin, pitavastatin i fluvastatin). Stoga se za određene statine preporučuje prilagodba i/ili pažljiva titracija doze.

Tablica interakcija

Odabrane interakcije između lijekova prikazane su u Tablici 1. Preporuke se temelje na ispitivanjima interakcija između lijekova ili interakcijama predviđenima na temelju očekivane veličine interakcije i mogućnosti nastupa ozbiljnih nuspojava ili gubitka djelotvornosti. (Kratice: $\uparrow$ = povećanje; $\downarrow$ = smanjenje; $\leftrightarrow$ = nema značajne promjene; AUC = područje ispod krivulje koncentracije kroz vrijeme; C_{max} = maksimalna opažena koncentracija, C_r = koncentracija na kraju intervala doziranja; * = na temelju usporedbe podataka iz različitih ispitivanja s prethodno poznatim farmakokinetičkim podacima (povijesnim kontrolama)).

Tablica 1: Interakcije

Istodobno primijenjen lijek prema terapijskom području	Učinak na koncentraciju temsavira ili istodobno primijenjenog lijeka	Preporuka za istodobnu primjenu
Antiviroci za HIV-1		
<i>Nenukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze</i>		
Efavirenz (EFV)	Temsavir $\downarrow$ (indukcija enzima CYP3A) ¹	Ova se interakcija nije ispitivala. Očekuje se da će efavirenz sniziti plazmatske koncentracije temsavira. Nije potrebno prilagođavati dozu.
Etravirin (ETR) bez pojačanih inhibitora proteaze	Temsavir $\downarrow$ AUC $\downarrow$ 50% C_{max} $\downarrow$ 48% C_r $\downarrow$ 52% (indukcija enzima CYP3A) ¹ ETR $\leftrightarrow$	Etravirin je snizio plazmatske koncentracije temsavira. Nije potrebno prilagođavati dozu nijednoga od tih lijekova.
Nevirapin (NVP)	Temsavir $\downarrow$ (indukcija enzima CYP3A) ¹	Ova se interakcija nije ispitivala. Očekuje se da će nevirapin sniziti plazmatske koncentracije temsavira. Nije potrebno prilagođavati dozu.
<i>Nukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze</i>		
Tenofovirdizoproksil (TDF)	Temsavir $\leftrightarrow$ AUC $\leftrightarrow$ C_{max} $\downarrow$ 1% C_r $\uparrow$ 13% Tenofovir $\uparrow$ AUC $\uparrow$ 19% C_{max} $\uparrow$ 18% C_r $\uparrow$ 28%	Nije potrebno prilagođavati dozu nijednoga od tih lijekova.
Tenofoviralafenamid (TAF)	TAF $\uparrow$ (inhibicija OATP1B1/3 i/ili BCRP-a)	Ova se interakcija nije ispitivala. Očekuje se da će temsavir povisiti plazmatske koncentracije

		tenofoviralfenamida. Preporučena doza TAF-a pri istodobnoj primjeni s fostemsavirom iznosi 10 mg.
<i>Inhibitor proteaze</i>		
Atazanavir (ATV)/ritonavir (RTV)	Temsavir ↑ AUC ↑ 54% C_{max} ↑ 68% C_τ ↑ 57% (inhibicija enzima CYP3A i proteina P-gp)¹ ATV ↔ RTV ↔	Atazanavir /ritonavir povisio je koncentracije temsavira. Nije potrebno prilagođavati dozu nijednoga od tih lijekova.
Darunavir (DRV)/kobicistat	Temsavir ↑ AUC ↑ 97% C_{max} ↑ 79% C_τ ↑ 124% (inhibicija enzima CYP3A, proteina P-gp i/ili BCRP-a)¹	Darunavir/kobicistat povisio je plazmatske koncentracije temsavira. Nije potrebno prilagođavati dozu.
Darunavir (DRV)/ritonavir	Temsavir ↑ AUC ↑ 63% C_{max} ↑ 52% C_τ ↑ 88% (inhibicija enzima CYP3A i proteina P-gp)¹ DRV ↔ AUC ↓ 6% C_{max} ↓ 2% C_τ ↓ 5% RTV ↔ AUC ↑ 15% C_{max} ↔ C_τ ↑ 19%	Darunavir/ritonavir povisio je plazmatske koncentracije temsavira. Nije potrebno prilagođavati dozu nijednoga od tih lijekova pri njihovoj istodobnoj primjeni.
Darunavir (DRV)/ritonavir + etravirin	Temsavir ↑ AUC ↑ 34% C_{max} ↑ 53% C_τ ↑ 33% Darunavir ↓ AUC ↓ 6% C_{max} ↓ 5% C_τ ↓ 12% Ritonavir ↑ AUC ↑ 9% C_{max} ↑ 14% C_τ ↑ 7% Etravirin ↔	Darunavir/ritonavir primijenjen istodobno s etravirinom povisio je plazmatske koncentracije temsavira. Nije potrebno prilagođavati dozu nijednoga od tih lijekova pri njihovoj istodobnoj primjeni.

	AUC ↑ 28% C _{max} ↑ 18% C _τ ↑ 28%	
<i>Farmakokinetički pojačivač</i>		
Kobicistat (KOBI)	Temsavir ↑ AUC ↑ 93% C _{max} ↑ 71% C _τ ↑ 136% (inhibicija enzima CYP3A, proteina P-gp i/ili BCRP-a) ¹	Kobicistat je povišio plazmatske koncentracije temsavira. Nije potrebno prilagođavati dozu.
Ritonavir	Temsavir ↑ AUC ↑ 45% C _{max} ↑ 53% C _τ ↑ 44% (inhibicija enzima CYP3A i proteina P-gp) ¹ RTV ↔	Ritonavir je povišio plazmatske koncentracije temsavira. Nije potrebno prilagođavati dozu nijednoga od tih lijekova.
<i>Ostalo</i>		
Maravirok (MVK)	Temsavir ↔ C _{max} ↑ 13% AUC ↑ 10% C _τ ↓ 10% MVK ↔ AUC ↑ 25% C _{max} ↑ 1% C _τ ↑ 37%	Nije potrebno prilagođavati dozu nijednoga od tih lijekova.
Raltegravir (RAL)	Temsavir ↔* RAL ↔*	Nije potrebno prilagođavati dozu nijednoga od tih lijekova.
Drugi lijekovi		
Buprenorfin/nalokson	Buprenorfin ↔ AUC ↑ 30% C _{max} ↑ 24% Norbuprenorfin ↔ AUC ↑ 39% C _{max} ↑ 24%	Nije potrebno prilagođavati dozu.
Metadon	Metadon ↔ R-metadon AUC ↑ 13% C _{max} ↑ 15% S-metadon AUC ↑ 15% C _{max} ↑ 15%	Nije potrebno prilagođavati dozu.
Antagonisti H ₂ -receptora: Famotidin	Temsavir ↔ AUC ↑ 4% C _{max} ↑ 1% C _τ ↓ 10%	Nije potrebno prilagođavati dozu kod istodobne primjene s lijekovima koji povišuju želučani pH.

Oralni kontraceptivi: Ethinilestradiol (EE)	EE ↑ AUC ↑ 39% C _{max} ↑ 40% (inhibicija enzima CYP i/ili BCRP-a) ¹	EE se ne smije primjenjivati u dozi većoj od 30 µg na dan. Preporučuje se oprez, osobito u bolesnika koji imaju dodatne faktore rizika za tromboembolijske događaje (vidjeti dio 4.4).
Noretindronacetat (NE)	NE ↔ AUC ↑ 8% C _{max} ↑ 8%	Nije potrebno prilagođavati dozu.
Rifabutin	Temsavir ↓ AUC ↓ 30% C _{max} ↓ 27% C _t ↓ 41% (indukcija enzima CYP3A) ¹	Rifabutin je snizio plazmatske koncentracije temsavira. Nije potrebno prilagođavati dozu.
Rifabutin + ritonavir	Temsavir ↑ AUC ↑ 66% C _{max} ↑ 50% C _t ↑ 158%	Rifabutin primijenjen istodobno s ritonavikom povisio je plazmatske koncentracije temsavira. Nije potrebno prilagođavati dozu.
Rifampicin	Temsavir ↓ AUC ↓ 82% C _{max} ↓ 76% (indukcija enzima CYP3A)	Istodobna primjena rifampicina mogla bi dovesti do gubitka virološkog odgovora na fostemsavir zbog značajnih sniženja plazmatskih koncentracija temsavira uzrokovanih snažnom indukcijom CYP3A4. Stoga je istodobna primjena fostemsavira i rifampicina kontraindicirana. Iako se nije ispitivala, istodobna primjena fostemsavira i drugih snažnih induktora CYP3A4 je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
Inhibitori HMG-CoA reduktaze: Rosuvastatin Atorvastatin Pitavastatin Fluvastatin Simvastatin	Rosuvastatin ↑ AUC ↑ 69% C _{max} ↑ 78% (inhibicija OATP1B1/3 i/ili BCRP-a)	Istodobna primjena fostemsavira povisuje plazmatske koncentracije rosuastatina zbog inhibicije prijenosnika OATP1B1/3 i/ili BCRP-a djelovanjem temsavira. Stoga treba primijeniti najmanju moguću početnu dozu rosuastatina, uz pažljivo praćenje. Iako se njihova interakcija nije ispitivala, treba primjenjivati najmanje moguće početne doze drugih statina koji su supstrati prijenosnika OATP1B1/3 i/ili BCRP-a, uz pažljivo praćenje zbog mogućih nuspojava povezanih s inhibitorima HMG-CoA reduktaze.
Pravastatin	Pravastatin ↑	Iako se njegova primjena nije ispitivala, ne očekuju se klinički značajna povišenja plazmatskih

		koncentracija pravastatina jer on nije supstrat BCRP-a. Nije potrebno prilagođavati dozu.
Direktno djelujući antiviroci protiv virusa hepatitisa C (engl. <i>hepatitis C virus</i> <i>direct-acting antivirals</i> , HCV DAA): Elbasvir/grazoprevir	Grazoprevir ↑ (inhibicija OATP1B1/3)	Ova se interakcija nije ispitivala. Temsavir bi mogao povišiti plazmatske koncentracije grazoprevira u klinički značajnoj mjeri zbog inhibicije prijenosnika OATP1B1/3 djelovanjem temsavira. Ne preporučuje se istodobna primjena fostemsavira s elbasvirom/grazoprevirom jer bi povišene koncentracije grazoprevira mogle povećati rizik od porasta vrijednosti ALT-a.
Sofosbuvir Ledipasvir Velpatasvir Voksilaprevir Ombitasvir Paritaprevir Dasabuvir Glekaprevir Pibrentasvir Daklatasvir	HCV DAA ↑	Iako se to nije ispitivalo, temsavir bi mogao povišiti plazmatske koncentracije drugih HCV DAA. Nije potrebno prilagođavati dozu.

¹Potencijalni mehanizam interakcije između lijekova

Lijekovi koji produljuju QT interval

Nema dostupnih informacija o mogućnosti farmakodinamičke interakcije između fostemsavira i lijekova koji produljuju QTc interval na EKG-u. Međutim, prema podacima iz ispitivanja provedenog u zdravih ispitanika, u kojem su doze fostemsavira veće od terapijskih produljile QTc interval, fostemsavir treba primjenjivati uz oprez kada se istodobno primjenjuju lijekovi s poznatim rizikom za razvoj *torsade de pointes* (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni fostemsavira u trudnica ili su oni ograničeni (manje od 300 ishoda trudnoća).

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ni neizravne štetne učinke na reprodukciju pri razinama izloženosti temsaviru koje su bile unutar raspona izloženosti postignutih preporučenom dozom za ljude (vidjeti dio 5.3). U skotnih ženki štakora fostemsavir i/ili njegovi metaboliti prolaze kroz posteljicu i distribuiraju se u sva tkiva ploda.

Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu lijeka Rukobia tijekom trudnoće.

Dojenje

Preporučuje se da žene koje žive s HIV-om ne doje svoju dojenčad kako bi se izbjegao prijenos HIV-a.

Nije poznato izlučuju li se fostemsavir/temsavir u majčino mlijeko. Dostupni toksikokinetički podaci prikupljeni u ženki štakora u laktaciji pokazali su da se fostemsavir/temsavir izlučuje u mlijeko (vidjeti dio 5.3).

Plodnost

Nema podataka o učincima fostemsavira na plodnost muškaraca ili žena. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju ni na kakve učinke fostemsavira na plodnost mužjaka ili ženki pri klinički relevantnim dozama (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Fostemsavir malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnicima treba reći da su tijekom liječenja fostemsavirom prijavljeni glavobolja, omaglica i somnolencija (vidjeti dio 4.8). Kad se razmatra bolesnikova sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima, treba imati na umu klinički status bolesnika i profil nuspojava fostemsavira.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najozbiljnija nuspojava bio je upalni sindrom imunološke rekonstitucije (vidjeti dio 4.4). Najčešće nuspojave bile su proljev (24%), glavobolja (17%), mučnina (15%), osip (12%), bol u abdomenu (12%) i povraćanje (11%).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima navedene su u Tablici 2 prema organskom sustavu i učestalosti. Učestalost je definirana kao vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

Tablica 2: Tablični prikaz nuspojava

Organski sustav	Učestalost¹	Nuspojave
Poremećaji imunološkog sustava	često	upalni sindrom imunološke rekonstitucije ² (vidjeti dio 4.4)
Psihijatrijski poremećaji	često	nesanica
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	glavobolja
	često	omaglica, somnolencija, disgeuzija
Srčani poremećaji	često	produljenje QT intervala na elektrokardiogramu (vidjeti dio 4.4).
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	proljev, mučnina, bol u abdomenu, ³ povraćanje
	često	dispepsija, flatulencija
Poremećaji jetre i žuči	često	povišene vrijednosti transaminaza ⁴
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	vrlo često	osip ⁵
	često	pruritus ⁶
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	često	mialgija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	često	umor
Pretrage	često	povišene vrijednosti kreatinina u krvi, povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze u krvi

¹ Izračunato na temelju podataka o sigurnosti prikupljenih u 570 ispitanika (n=370 iz ispitivanja faze III [BRIGHTE] u 144. tjednu te n=200 iz ispitivanja faze IIb, čije je srednje trajanje iznosilo 174 tjedna).

²Uključuje upalni sindrom imunološke rekonstitucije u središnjem živčanom sustavu i upalni sindrom imunološke rekonstitucije.

³Uključuje nelagodu u abdomenu, bol u abdomenu i bol u gornjem dijelu abdomena.

⁴Uključuje povišene vrijednosti ALT-a, AST-a, jetrenih enzima i transaminaza.

⁵Uključuje osip, eritemski osip, generalizirani osip, makularni osip, makulopapularni osip, papularni osip, pruritički osip i vezikularni osip.

⁶Uključuje pruritus i generalizirani pruritus.

Opis odabranih nuspojava

Promjene u laboratorijskim nalazima biokemijskih parametara

Nakon liječenja fostemsavirom opažena su povišenja vrijednosti kreatin fosfokinaze, koja su uglavnom bila blaga ili umjerena. Te su promjene rijetko bile povezane s mišićno-koštanom tegobama te se nisu smatrale klinički važnima.

Klinički važna povišenja serumskih vrijednosti kreatinina prvenstveno su zabilježena u bolesnika s prepoznatljivim faktorima rizika za smanjenu bubrežnu funkciju, uključujući bubrežnu bolest u anamnezi i/ili istodobnu primjenu lijekova za koje se zna da povisuju vrijednosti kreatinina. Nije utvrđena uzročna povezanost između fostemsavira i porasta serumskih vrijednosti kreatinina.

Asimptomatska povišenja vrijednosti kreatinina, kreatin fosfokinaze i jetrenih enzima uglavnom su bila 1. ili 2. stupnja težine i nisu zahtijevala privremeni prekid liječenja.

Nakon liječenja fostemsavirom opažena su povišenja vrijednosti direktnog (konjugiranog) bilirubina. Klinički značajni slučajevi bili su manje česti, a njihovo je prepoznavanje ometala prisutnost interkurentnih ozbiljnih medicinskih događaja koji nisu bili povezani s primjenom ispitivanog lijeka (npr. sepsa, kolangiokarcinom ili druge komplikacije istodobne infekcije virusom hepatitisa). U ostalim prijavljenim slučajevima povišenja vrijednosti direktnog bilirubina (bez kliničke žutice) obično su bila prolazna, javljala su se bez porasta vrijednosti jetrenih transaminaza te su se povukla uz nastavak liječenja fostemsavirom.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nema specifičnog liječenja za predoziranje fostemsavirom. U slučaju predoziranja preporučuje se nadzirati bolesnika zbog moguće pojave znakova ili simptoma nuspojava te uvesti odgovarajuće simptomatsko liječenje. Prema potrebi treba primijeniti standardne potporne mjere, uključujući praćenje vitalnih znakova i kliničkog statusa bolesnika. Budući da se temsavir u velikoj mjeri veže za proteine u plazmi, nije vjerojatno da će se značajno ukloniti dijalizom.

Daljnje zbrinjavanje mora biti sukladno kliničkoj indikaciji ili preporukama centra za trovanja, ako on postoji.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za liječenje sistemskih virusnih infekcija, ostali antivirolici, ATK oznaka: J05AX29.

Mehanizam djelovanja

Fostemsavir je predlijek bez značajne antivirusne aktivnosti koji se hidrolizira do djelatne tvari, temsavira, nakon cijepanja fosfono-oksimetilne skupine *in vivo* (vidjeti dio 5.2). Temsavir se izravno vezuje za podjedinicu gp120 unutar glikoproteina gp160 na ovojnici virusa HIV-1 te selektivno inhibira interakciju između virusa i staničnog receptora CD4, čime sprječava ulazak virusa u stanicu domaćina i njezinu infekciju.

Farmakodinamički učinci

Antivirusna aktivnost u staničnoj kulturi

Temsavir je pokazao varijabilnu aktivnost kod različitih podtipova virusa HIV-1. Vrijednost IC₅₀ temsavira protiv kliničkih izolata podtipova A, B, B', C, D, F, G i CRF01_AE u mononuklearnim stanicama periferne krvi kretala se u rasponu od 0,01 do > 2000 nM. Temsavir nije bio aktivan protiv virusa HIV-2. Zbog velike učestalosti polimorfizama S375H (98%) i S375M/M426L/M434I (100%) temsavir nije aktivan protiv skupine O i skupine N (vidjeti dio 4.4).

U panelu od 1337 kliničkih izolata za koje se koristio test *PhenoSense Entry*, srednja vrijednost IC₅₀ iznosila je 1,73 nM (raspon: 0,018 do > 5000 nM). Testirani izolati uključivali su podtipove B (n=881), C (n=156), F1 (n=48), A (n=43), BF1 (n=29), BF (n=19), A1 (n=17) i CRF01_AE (n=5). Podtip CRF01_AE bio je povezan s višim vrijednostima IC₅₀ (za 5/5 izolata je IC₅₀ temsavira iznosio

> 100 nM). Na temelju dostupnih podataka smatra se da je CRF01_AE prirodno rezistentan na temsavir zbog prisutnih polimorfizama na mjestima S375H i M475I (vidjeti u nastavku).

Antivirusna aktivnost u kombinaciji s drugim antiviroticima

U ispitivanjima istodobne primjene s temsavirom *in vitro* nije primijećen antagonistički učinak abakavira, didanozina, emtricitabina, lamivudina, stavudina, tenofoviridizoproksila, zidovudina, efavirenza, nevirapina, atazanavira, indinavira, lopinavira, ritonavira, sakvinavira, enfuvirtida, maraviroka, ibalizumaba, delavirdina, rilpivirina, darunavira, dolutegravira ni raltegravira. Uz to, antivirotici bez inherentne aktivnosti protiv HIV-a (entekavir, ribavirin) nemaju primjetnog učinka na aktivnost temsavira.

Rezistencija in vitro

Serijska pasaža laboratorijskih sojeva LAI, NL₄₋₃ ili Bal uz izlaganje sve većim koncentracijama temsavira (TMR) tijekom 14 - 49 dana dovela je do supstitucija u glikoproteinu gp120 na mjestima L116, A204, M426, M434 i M475. Ispitali su se fenotipovi rekombinantnih virusa soja LAI koji su sadržavali supstitucije izdvojene temsavirom. Uz to, ocjenjivali su se fenotipovi virusa sa supstitucijama na mjestu S375 koji su identificirani u uzorcima prikupljenima prije liječenja u kliničkim ispitivanjima fostemsavira. Fenotipovi onih koji su se smatrali klinički relevantnima navedeni su u sljedećoj tablici (Tablica 3).

Tablica 3: Fenotipovi rekombinantnih virusa soja LAI koji sadrže klinički relevantne supstitucije u glikoproteinu gp120

Supstitucije	Faktor promjene u odnosu na EC ₅₀ za virus divljeg tipa	Učestalost u bazi podataka LANL (2018.) %
Divlji tip	1	-
S375H	48	10,71
S375I	17	1,32
S375M	47	1,17
S375N	1	1,96
S375T	1	8,86
S375V	5,5	-
S375Y	> 10000	0,04
M426L	81	5,33
M426V	3,3	0,31
M434I	11	10,19
M434T	15	0,55
M475I	4,8	8,84
M475L	17	0,09
M475V	9,5	0,12

Napomena: U tablicu nisu uključeni fenotipovi supstitucija na mjestima L116 i A204 jer ih se ne smatra klinički relevantnima.

Temsavir je zadržao aktivnost protiv virusa neovisnih o CD4, dobivenih u laboratoriju.

Križna rezistencija

Nije bilo dokaza križne rezistencije na reprezentativne lijekove iz drugih skupina antiretrovirotika (ARV). Temsavir je održao aktivnost protiv virusa divljeg tipa rezistentnih na inhibitor prijenosa lanca integraze raltegravir, nenukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze rilpivirin i efavirenz, nukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze abakavir, lamivudin, tenofovir i zidovudin te inhibitore protaze atazanavir i darunavir. Nadalje, abakavir, tenofovir, efavirenz, rilpivirin, atazanavir, darunavir i raltegravir zadržali su aktivnost protiv mutiranih virusa s ciljanom mutagenezom smanjene osjetljivosti na temsavir (S375M, M426L ili M426L plus M475I).

Nije opažena križna rezistencija između temsavira i maraviroka ili enfuvirtida. Temsavir je bio aktivan protiv virusa rezistentnih na enfuvirtid. Neki CCR5-tropni virusi rezistentni na maravirok pokazali su smanjenu osjetljivost na temsavir. Međutim, nije opažena apsolutna korelacija između rezistencije na maravirok i smanjene osjetljivosti na temsavir. Maravirok i enfuvirtid zadržali su aktivnost protiv kliničkih ovojnica iz ispitivanja faze IIa (206267) koje su pokazivale smanjenu osjetljivost na temsavir i sadržavale supstitucije S375H, M426L ili M426L plus M475I.

Temsavir je bio aktivan protiv više virusa rezistentnih na ibalizumab. Ibalizumab je održao aktivnost protiv mutiranih virusa s ciljanom mutagenezom smanjene osjetljivosti na temsavir (S375M, M426L ili M426L plus M475I). Polimorfizam E202 u domeni gp120 virusa HIV-1 utvrđen je kao rijetka supstitucija koja se razvila tijekom liječenja u ispitivanju BRIGHTE, a koja može smanjiti osjetljivost na temsavir te, ovisno o slijedu aminokiselina u ovojnici, dovesti i do smanjene osjetljivosti na ibalizumab.

Virološki odgovor 8. dana prema genotipu i fenotipu u ispitivanju BRIGHTE

Učinci polimorfizama gp120 povezanih s rezistencijom na odgovor na funkcionalnu monoterapiju fostemsavirom 8. dana ocijenjeni su u ispitivanju faze III (BRIGHTE [205888]) u prethodno opsežno liječenih odraslih ispitanika. Prisutnost polimorfizama gp120 povezanih s rezistencijom na ključnim mjestima S375, M426, M434 ili M475 bila je povezana s manjim ukupnim padom razina HIV-1 RNA i manjim brojem ispitanika koji su postigli smanjenje razine HIV-1 RNA za $> 0,5 \log_{10}$ u usporedbi s ispitanicima koji nisu imali nikakve promjene na tim mjestima (Tablica 4).

Faktor promjene (engl. *fold change*, FC) osjetljivosti na temsavir u izolatima prikupljenima od ispitanika pri probiru bio je vrlo varijabilan i kretao se od 0,06 do 6,651. Učinak fenotipa fostemsavira utvrđenog pri probiru na odgovor u vidu smanjenja razine HIV-1 RNA za $> 0,5 \log_{10}$ 8. dana ocijenjen je u populaciji predviđenoj za liječenje izloženoj lijeku (engl. *intent-to-treat – exposed*, ITT-E) (Tablica 5). Premda se čini da postoji trend smanjenog kliničkog odgovora pri višim vrijednostima IC_{50} temsavira, ta početna varijabla nije pouzdan pretkazatelj ishoda djelotvornosti u populaciji za koju je lijek namijenjen.

Tablica 4: Kategorija virološkog odgovora 8. dana (randomizirana kohorta) prema prisutnosti polimorfizama gp120 povezanih s rezistencijom na početku ispitivanja – ITT-E populacija

	n	Randomizirana kohorta Fostemsavir 600 mg dvaput na dan (N=203) n (%)			
		Kategorija odgovora ^a			Nedostaje ^b
		> 1,0 log ₁₀	> 0,5 i ≤ 1,0 log ₁₀	≤ 0,5 log ₁₀	
n	203	93	38	64	8
Provedeno sekvenciranje	194				
Nema polimorfizama gp120 povezanih s rezistencijom (na unaprijed definiranim mjestima)	106	54 (51)	25 (24)	24 (23)	3 (3)
Unaprijed definirani polimorfizmi gp120 povezani s rezistencijom (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 polimorfizam gp120 povezan s rezistencijom	80	31 (39)	12 (15)	34 (43)	3 (4)
2 polimorfizma gp120 povezana s rezistencijom	8	5 (63)	0	3 (38)	0

a. Promjena razine HIV-1 RNA (log₁₀ kopija/ml) od 1. do 8. dana, n (%)

b. Ispitanici za koje se kategorija virološkog odgovora 8. dana nije mogla odrediti zbog nedostajućih podataka o razini HIV-1 RNA 1. dana ili 8. dana, n (%)

Napomena: Supstitucija S375Y nije uključena u popis unaprijed definiranih supstitucija za analizu u ispitivanju faze III, premda je naknadno utvrđena kao nov polimorfizam za koji se pokazalo da znatno smanjuje osjetljivost na temsavir u ovojnici virusa soja LAI *in vitro*.

Tablica 5: Kategorija virološkog odgovora 8. dana (randomizirana kohorta) prema fenotipu utvrđenom na početku ispitivanja – ITT-E populacija

Početna kategorija faktora promjene IC ₅₀ temsavira	Virološki odgovor 8. dana (pad razine HIV-1 RNA za > 0,5 log ₁₀ od 1. do 8. dana) n=203
FC za IC ₅₀ nije prijavljen	5/9 (56%)
0-3	96/138 (70%)
> 3 - 10	11/13 (85%)
> 10 - 200	12/23 (52%)
> 200	7/20 (35%)

Antivirusna aktivnost protiv podtipa AE

Unutar sojeva iz skupine M virusa HIV-1 temsavir je pokazao znatno manju antivirusnu aktivnost protiv virusa podtipa AE. Rukobia se ne preporučuje za liječenje infekcija uzrokovanih sojevima

virusa HIV-1 iz skupine M koji su podtipa CRF01_AE. Genotipizacijom virusa podtipa AE utvrđeni su polimorfizmi na aminokiselinskim mjestima S375H i M475I glikoproteina gp120 koji su povezani sa smanjenom osjetljivošću na fostemsavir. Podtip AE je prevladavajući podtip u Jugoistočnoj Aziji, no nije čest u drugim regijama.

Dva su ispitanika u randomiziranoj kohorti pri probiru imala virus podtipa AE. Jedan ispitanik (FC za $EC_{50} > 4747$ i supstitucije na mjestima S375H i M475I u glikoproteinu gp120 na početku ispitivanja) nije imao odgovor na fostemsavir 8. dana. Drugi ispitanik (FC za $EC_{50} > 298$ i supstitucija na mjestu S375N u glikoproteinu gp120 na početku ispitivanja) je tijekom funkcionalne monoterapije primao placebo. Oba su ispitanika imala razinu HIV-1 RNA < 40 kopija/ml u 96. tjednu dok su primala fostemsavir plus optimiziranu osnovnu terapiju koja je uključivala dolutegravir.

Razvoj rezistencije in vivo

Postotak ispitanika u randomiziranoj kohorti koji su do analize u 96. tjednu doživjeli virološki neuspjeh iznosio je 25% (69/272) (Tablica 6). Sveukupno su se u 50% (26/52) virusa u ispitanika s virološkim neuspjehom pogodnih za ocjenu iz randomizirane kohorte tijekom liječenja pojavile genotipske supstitucije na 4 ključna mjesta u glikoproteinu gp120: S375, M426, M434 i M475).

U trenutku virološkog neuspjeha, medijan faktora promjene EC_{50} temsavira u izolatima prikupljenima od randomiziranih ispitanika pogodnih za ocjenu s novonastalnim supstitucijama na mjestima 375, 426, 434 ili 475 u glikoproteinu gp120 ($n = 26$) iznosio je 1755, dok je za izolate u kojima se nisu pojavile supstitucije na tim mjestima u glikoproteinu gp120 ($n = 26$) iznosio 3.

Od 25 ispitanika iz randomizirane kohorte pogodnih za ocjenu koji su doživjeli virološki neuspjeh i u kojih su se pojavile supstitucije S375N i M426L te (nešto rjeđe) S375H/M, M434I i M475I, njih 88% (22/25) imalo je omjer FC vrijednosti za $IC_{50} > 3$ (omjer FC vrijednosti odnosi se na FC za IC_{50} temsavira tijekom liječenja u usporedbi s onim na početku ispitivanja).

Sveukupno je u 21/69 (30%) virusnih izolata prikupljenih u bolesnika s virološkim neuspjehom iz randomizirane kohorte utvrđena genotipska ili fenotipska rezistencija na najmanje jedan lijek iz optimizirane osnovne terapije pri probiru, a u 48% (31/64) ispitanika s virološkim neuspjehom za koje su bili dostupni podaci nakon početka ispitivanja izolati virusa imali su novonastalu rezistenciju na najmanje jedan lijek iz optimizirane osnovne terapije.

U nerandomiziranoj je kohorti virološki neuspjeh do 96. tjedna opažen u 51% (50/99) bolesnika (Tablica 6). Dok je udio virusa sa supstitucijama u gp120 povezanim s rezistencijom pri probiru bio sličan među ispitanicima u randomiziranoj i nerandomiziranoj kohorti, udio virusnih izolata s novonastalim supstitucijama u gp120 povezanim s rezistencijom u trenutku virološkog neuspjeha bio je veći među nerandomiziranim ispitanicima (75% naspram 50%). Medijan faktora promjene EC_{50} temsavira u nerandomiziranih ispitanika pogodnih za ocjenu s novonastalim supstitucijama na mjestima 375, 426, 434 ili 475 ($n = 33$) iznosio 4216, dok je za izolate bez supstitucija na tim mjestima ($n = 11$) iznosio 402.

Od 32 ispitanika s virološkim neuspjehom iz nerandomizirane kohorte pogodna za ocjenu koja su imala novonastale supstitucije S375N i M426L te (nešto rjeđe) S375H/M, M434I i M475I imala su omjer FC vrijednosti za IC_{50} temsavira > 3 .

Sveukupno je u 45/50 (90%) virusa izoliranih u bolesnika s virološkim neuspjehom iz nerandomizirane kohorte utvrđena genotipska ili fenotipska rezistencija na najmanje jedan lijek iz optimizirane osnovne terapije pri probiru, a u 55% (27/49) ispitanika s virološkim neuspjehom za koje su bili dostupni podaci nakon početka ispitivanja izolati virusa imali su novonastalu rezistenciju na najmanje jedan lijek iz optimizirane osnovne terapije.

Tablica 6: Ispitanici s virološkim neuspjehom u ispitivanju BRIGHTE

	Randomizirana kohorta Ukupno	Nerandomizirana kohorta Ukupno
Broj ispitanika s virološkim neuspjehom	69/272 (25%)	50/99 (51%)
Ispitanici s virološkim neuspjehom za koje su bili dostupni podaci o gp120 na početku ispitivanja	68/272 (25%)	48/99 (48%)
EN RAP na početku ispitivanja	42/68 (62%)	26/48 (54%)
Ispitanici s virološkim neuspjehom za koje su bili dostupni podaci o gp120 nakon početka ispitivanja	52	44
Bilo koji novonastali EN RAS ^a	26/52 (50%)	33/44 (75%)
Novonastali EN RAS ^b	25/52 (48%)	32/44 (73%)
S375H	1/52 (2%)	2/44 (5%)
S375M	1/52 (2%)	3/44 (7%)
S375N	14/52 (27%)	17/44 (39%)
M426L	17/52 (33%)	21/44 (48%)
M434I	5/52 (10%)	4/44 (9%)
M475I	6/52 (12%)	5/44 (11%)
EN RAS i omjer promjene FC vrijednosti za IC ₅₀ temsavira > 3 ^{b,c}	22/52 (42%)	29/44 (66%)
Bez EN RAS i omjer promjene FC vrijednosti za IC ₅₀ temsavira > 3 ^c	3/52 (6%)	2/44 (5%)

EN RAP (engl. *envelope resistance-associated polymorphisms*) = polimorfizmi povezani s rezistencijom na ovojnici virusa; EN RAS (engl. *envelope resistance-associated substitutions*) = supstitucije povezane s rezistencijom na ovojnici virusa.

a. Supstitucije na mjestima: S375, M426, M434 i M475.

b. Supstitucije: S375H, S375M, S375N, M426L, M434 i M475I.

c. Omjer promjene FC vrijednosti za IC₅₀ temsavira > 3 je izvan uobičajenih granica varijabilnosti opaženih u testu *PhenoSense Entry*.

Učinci na elektrokardiogram

U randomiziranom, placebom i aktivnim lijekom kontroliranom, dvostruko slijepom, ukriženom, temeljitom ispitivanju učinaka na QT interval, 60 zdravih ispitanika nasumičnim je redoslijedom peroralno primalo placebo, fostemsavir u dozi od 1200 mg jedanput na dan, fostemsavir u dozi od 2400 mg dvaput na dan i moksifloksacin u dozi od 400 mg (aktivan kontrolni lijek). Fostemsavir primijenjen u dozi od 1200 mg jedanput na dan nije klinički značajno utjecao na QTc interval. Naime, maksimalna srednja vrijednost promjene početne vrijednosti QTc intervala prilagođene za placebo u bilo kojoj vremenskoj točki (gornja granica intervala pouzdanosti od 90%) prema Fridericijevoj metodi korekcije (QTcF) iznosila je 4,3 (6,3) milisekunde (što je bilo ispod klinički važnog praga od 10 milisekundi). Međutim, fostemsavir primijenjen u dozi od 2400 mg dvaput na dan tijekom 7 dana bio je povezan s klinički važnim produljenjem QTc intervala – maksimalna srednja vrijednost promjene početne vrijednosti QTcF intervala prilagođene za placebo u bilo kojoj vremenskoj točki (gornja granica intervala pouzdanosti od 90%) iznosila je 11,2 (13,3) milisekunde. Primjena fostemsavira u dozi od 600 mg dvaput na dan dovela je do srednje vrijednosti C_{max} temsavira koja je bila približno 4,2 puta niža od koncentracije temsavira za koju se predviđalo da bi produljila QTcF interval 10 milisekundi (vidjeti dio 4.4).

Klinička djelotvornost

Djelotvornost fostemsavira u prethodno opsežno liječenih odraslih ispitanika s HIV infekcijom temelji se na podacima iz djelomično randomiziranog, međunarodnog, dvostruko slijepog, placebom kontroliranog ispitivanja faze III pod nazivom BRIGHTE (205888), koje je provedeno u 371 prethodno opsežno liječenog ispitanika s HIV-1 infekcijom i rezistencijom na više razreda lijekova. Svi su ispitanici morali imati virusno opterećenje ≥ 400 kopija/ml i ≤ 2 preostala dostupna

razreda antiretrovirusnih lijekova na početku ispitivanja zbog rezistencije, nepodnošenja, kontraindikacije ili drugih sigurnosnih problema.

Za ispitanike iz randomizirane kohorte pri probiru je utvrđeno da postoji najmanje jedan, ali ne više od dva potpuno aktivna i dostupna antiretrovirotika koja bi se mogla primjenjivati kao dio djelotvorne kombinirane osnovne terapije. Ukupno su 272 ispitanika kao dodatak postojećoj terapiji kojom se nisu postizali željeni rezultati na zaslijepljen način primala fostemsavir u dozi od 600 mg dvaput na dan ($n = 203$) ili placebo ($n = 69$) tijekom 8 dana funkcionalne monoterapije. Nakon 8. dana randomizirani su ispitanici otvoreno primali fostemsavir u dozi od 600 mg dvaput na dan plus optimiziranu osnovnu terapiju. Randomizirana kohorta izvor je primarnih dokaza djelotvornosti fostemsavira.

U nerandomiziranoj se kohorti 99 ispitanika za koje pri probiru nije bio dostupan nijedan potpuno aktivan i odobren antiretrovirotik od 1. dana nadalje otvoreno liječilo fostemsavirom u dozi od 600 mg dvaput na dan plus optimiziranom osnovnom terapijom. U sklopu optimizirane osnovne terapije bila je dopuštena primjena jednog ili više eksperimentalnih lijekova.

Tablica 7: Sažetak demografskih i početnih značajki u ispitivanju BRIGHTE - ITT-E populacija

	Randomizirana kohorta			Nerandomizirana kohorta	UKUPNO
	Placebo ^a (N=69)	Fostemsavir 600 mg 2x na dan (N=203)	Ukupno (N=272)	Fostemsavir 600 mg 2x na dan (N=99)	(N=371)
Spol, n (%)					
Muški	57 (83)	143 (70)	200 (74)	89 (90)	289 (78)
Dob (godine^b)					
Medijan	45,0	48,0	48,0	50,0	49,0
≥ 65, n (%)	1 (1)	9 (4)	10 (4)	2 (2)	12 (3)
Rasa, n (%)					
Bijelci	48 (70)	137 (67)	185 (68)	74 (75)	259 (70)
Početna razina HIV-1 RNA (log₁₀ kopija/ml)					
Medijan	4,6	4,7	4,7	4,3	4,6
Početni broj CD4+ stanica (stanice/mm³)					
Medijan	100,0	99,0	99,5	41,0	80,0
Početni broj CD4+ stanica (stanice/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 u anamnezi, n (%)^c					
Da	61 (88)	170 (84)	231 (85)	89 (90)	320 (86)
Broj godina liječenja HIV infekcije, n (%)					
> 15	40 (58)	142 (69)	182 (67)	80 (81)	262 (70)
Broj prethodnih ART režima (uključujući trenutni, neuspješni režim), n (%)					
5 ili više	57 (83)	169 (83)	226 (83)	90 (91)	316 (85)
Broj potpuno aktivnih lijekova u prvotnoj optimiziranoj osnovnoj terapiji, 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)
Broj ispitanika s istodobnom infekcijom virusom hepatitisa B i/ili C u anamnezi					
n (%)	6 (9)	15 (7)	21 (8)	8 (9)	29 (8)

a. Ispitanici randomizirani u skupinu koja je primala placebo primali su fostemsavir u dozi od 600 mg dvaput na dan tijekom otvorene faze ispitivanja.

b. Kad datum rođenja nije bio dostupan, dob se imputirala.

c. AIDS u anamnezi = da ako najniži broj CD4+ stanica iznosi < 200 stanica/mm³ ili ako je odgovor na pitanje „Ima li ispitanik AIDS“ u dijelu o povijesti bolesti u test listi ispitanika potvrđan.

d. N=15 (15 %) primalo je ibalizumab, koji je na početku ispitivanja BRIGHTE bio eksperimentalni lijek.

Analiza primarne mjere ishoda, koja se temeljila na prilagođenoj srednjoj vrijednosti pada razine HIV-1 RNA od 1. do 8. dana u randomiziranoj kohorti, pokazala je superiornost fostemsavira u odnosu na placebo (smanjenje za 0,79 naspram 0,17 log₁₀, p < 0,0001, ITT-E populacija) (Tablica 8).

Tablica 8: Promjena plazmatske razine HIV-1 RNA izražena u log₁₀ (kopija/ml) od 1. do 8. dana (randomizirana kohorta) u ispitivanju BRIGHTE – ITT-E populacija

Liječenje dodijeljeno randomizacijom	n	Prilagođena srednja vrijednost ^a (95% CI)	Razlika ^b (95% CI)	p-vrijednost ^c
Placebo	69	-0,166 (-0,326; -0,007)	-	-
Fostemsavir 600 mg dvaput na dan	201 ^d	-0,791 (-0,885; -0,698)	-0,625 (-0,810; -0,441)	< 0,0001

a. Srednja vrijednost prilagođena prema razini HIV-1 RNA (log₁₀) izmjerenoj 1. dana.

- b. Razlika: fostemsavir - placebo.
 c. Srednja vrijednost promjene virusnog opterećenja od početne vrijednosti (fostemsavir = placebo).
 Napomena: p-vrijednost iz Levenova testa homogenosti varijance iznosi 0,2082.
 d. U analizu nisu uključena dva ispitanika (oba iz skupine liječene fostemsavirom) za koje su nedostajali podaci o razini HIV-1 RNA 1. dana.

U skupini liječenoj fostemsavirom, smanjenje virusnog opterećenja za $> 0,5 \log_{10}$ kopija/ml i $> 1,0 \log_{10}$ kopija/ml od početka ispitivanja do 8. dana zabilježeno je u 65% (131/203) odnosno 46% (93/203) ispitanika, dok je u skupini koja je primala placebo isto zabilježeno u 19% (13/69) odnosno 10% (7/69) ispitanika.

Prema analizi podskupina, randomiziranim ispitanicima s početnom razinom HIV-1 RNA > 1000 kopija/ml liječenima fostemsavirom virusno se opterećenje do 8. dana smanjilo za $1,02 \log_{10}$ kopija/ml, dok je u bolesnika koji su zaslijepljeno primali placebo taj pad iznosio $0,00 \log_{10}$ kopija/ml.

Medijan promjene razine HIV-1 RNA izražene u $\log_{10}$ kopija/ml od 1. do 8. dana funkcionalne monoterapije fostemsavirom bio je sličan u ispitanika s virusom podtipa B i ispitanika s virusom drugih podtipova (F1, BF1 i C). Kod podtipova A1 (n = 2) i AE (n = 1) opažen je smanjen medijan odgovora 8. dana, ali je veličina uzorka bila ograničena (Tablica 9).

Tablica 9: Promjena razine HIV-1 RNA ($\log_{10}$ kopija/ml) od 1. do 8. dana prema početnom podtipu HIV-a

Randomizirana kohorta, fostemsavir 600 mg 2x na dan (N=203)								
Promjena plazmatske razine HIV-1 RNA ($\log_{10}$ kopija/ml) od 1. do 8. dana								
Početni podtip HIV-a	n	Srednja vrijednost	Standardno odstupanje	Medijan	1. kvartil	3. kvartil	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
AE	1	0,473		0,473	0,473	0,473	0,47	0,47
Ostalo ^b	7	-0,787	1,0674	-1,082	-1,529	-0,034	-2,11	1,16

Napomena: Monoterapija fostemsavirom odnosi se na funkcionalnu monoterapiju kod koje se fostemsavir primjenjuje kao dodatak osnovnom ART-u kojim se ne ostvaruju željeni rezultati.

- a. Broj ispitanika za koje su dostupni i podaci za 1. dan i podaci za 8. dan.
 b. 'Ostalo' uključuje (n): ne može se analizirati/nije prijavljeno (1), G (2); rekombinantni virus/mješavine (4).

Virološki ishodi prema analizi podataka za ITT-E populaciju u 24., 48. i 96. tjednu, provedenoj prema algoritmu za globalnu snimku distribuiranog sustava (*snapshot* analiza), prikazani su u Tablici 10 za randomiziranu kohortu te u Tablici 11 za nerandomiziranu kohortu.

Tablica 10: Virološki ishodi (HIV-1 RNA < 40 kopija/ml) u 24., 48. i 96. tjednu uz fostemsavir (600 mg dvaput na dan) plus optimiziranu osnovnu terapiju (randomizirana kohorta) u ispitivanju BRIGHT-E (ITT-E populacija, snapshot algoritam)

	Fostemsavir 600 mg dvaput na dan		
	24. tjedan (N = 272)	48. tjedan (N = 272)	96. tjedan (N = 272)
HIV-1 RNA < 40 kopija/ml	53%	54%	60%
HIV-1 RNA ≥ 40 kopija/ml	40%	38%	30%
Vrijednost u promatranom razdoblju nije bila < 40 kopija/ml	32%	26%	12%
Prekid liječenja zbog nedjelotvornosti	< 1%	2%	4%
Prekid liječenja zbog drugih razloga u izostanku supresije	1%	3%	6%
Promjena ART-a	6%	7%	8%
Nema viroloških podataka	7%	8%	10%
Razlozi			
Prekid sudjelovanja u ispitivanju/primjene ispitivanog lijeka zbog nuspojave ili smrti	4%	5%	6%
Prekid sudjelovanja u ispitivanju/primjene ispitivanog lijeka zbog drugih razloga	2%	3%	3%
Nema podataka za promatrano razdoblje, ali bolesnik sudjeluje u ispitivanju	1%	< 1%	2%
HIV-1 RNA < 40 kopija/ml prema početnim kovarijatama, n/N(%)			
Početno virusno opterećenje u plazmi (kopija/ml)			
< 100 000	116/192 (60%)	118/192 (61%)	124/192 (65%)
≥ 100 000	28/80 (35%)	28/80 (35%)	39/80 (49%)
Početni broj CD4+ stanica (stanice/mm³)			
< 20	23 / 72 (32%)	25 / 72 (35%)	33 / 72 (46%)
20 do < 50	12 / 25 (48%)	12 / 25 (48%)	14 / 25 (56%)
50 do < 200	59 / 102 (58%)	59 / 102 (58%)	62 / 102 (61%)
≥ 200	50 / 73 (68%)	50 / 73 (68%)	54 / 73 (74%)
Broj potpuno aktivnih i dostupnih razreda antiretrovirotika u okviru početnog OBT-a			
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%)
Odgovor prema dolutegraviru kao sastavnici OBT-a			
Dolutegravir	129/229 (56%)	127/229 (55%)	146/229 (64%)
Dolutegravir (jedanput na dan)	35/58 (60%)	34/58 (59%)	40/58 (69%)
Dolutegravir (dvaput na dan)	94/171 (55%)	93/171 (54%)	106/171 (62%)
Bez dolutegravira	15/43 (35%)	19/43 (44%)	17/43 (40%)
Odgovor prema dolutegraviru i darunaviru kao sastavnicama OBT-a			
Dolutegravir i darunavir	68/117 (58%)	60/117 (51%)	75/117 (64%)
Dolutegravir bez darunavira	61/112 (54%)	67/112 (60%)	71/112 (63%)
Darunavir bez dolutegravira	5/17 (29%)	8/17 (47%)	8/17 (47%)
Bez dolutegravira i bez darunavira	10/26 (38%)	11/26 (42%)	9/26 (35%)
Spol			
Muški	104/200 (52%)	102/200 (51%)	118/200 (59%)
Ženski	40/72 (56%)	44/72 (61%)	45/72 (63%)
Rasa			
Bijelci	90/185 (49%)	92/185 (50%)	103/185 (56%)
Crnci ili Afroamerikanci/ostali	54/87 (62%)	54/87 (62%)	60/87 (69%)

Dob (godine)			
< 50	81/162 (50%)	81/162 (50%)	96/162 (59%)
≥ 50	63/110 (57%)	65/110 (59%)	67/110 (61%)

N = broj ispitanika u randomiziranoj kohorti.

OBT (engl. *optimised background therapy*) = optimizirano osnovno liječenje.

* Uključuje ispitanike koji nikad nisu započeli optimizirano osnovno liječenje, koji su pogrešno svrstani u randomiziranu kohortu ili za koje je pri probiru bio dostupan jedan ili više aktivnih antiretrovirotika, ali se oni nisu koristili kao dio početne optimizirane osnovne terapije.

U randomiziranoj je kohorti virusno opterećenje u < 200 kopija HIV-1 RNA/ml postiglo 68% ispitanika u 24. tjednu, 69% ispitanika u 48. tjednu te 64% ispitanika u 96. tjednu. U tim je vremenskim točkama udio ispitanika s virusnim opterećenjem < 400 kopija HIV-1 RNA/ml iznosio 75%, 70% odnosno 64% (ITT-E populacija, *snapshot* algoritam). Srednja vrijednost promjene početnog broja CD4+ T-stanica s vremenom se nastavila povećavati (tj. u 24. tjednu iznosila je 90 stanica/mm³, u 48. tjednu 139 stanica/mm³, a u 96. tjednu 205 stanica/mm³). Prema analizi podskupina u randomiziranoj kohorti, ispitanici s najmanjim početnim brojem CD4+ T-stanica (< 20 stanica/mm³) ostvarili su sličan porast broja CD4+ stanica tijekom vremena kao i ispitanici s većim početnim brojem CD4+ T-stanica (> 50, > 100, > 200 stanica/mm³).

Tablica 11: Virološki ishodi (HIV-1 RNA < 40 kopija/ml) u 24., 48. i 96. tjednu uz fostemsavir (600 mg dvaput na dan) plus optimiziranu osnovnu terapiju (nerandomizirana kohorta) u ispitivanju BRIGHT (ITT-E populacija, *snapshot* algoritam)

	Fostemsavir 600 mg dvaput na dan		
	24. tjedan (N = 99)	48. tjedan (N = 99)	96. tjedan (N = 99)
HIV-1 RNA < 40 kopija/ml	37%	38%	37%
HIV-1 RNA ≥ 40 kopija/ml	55%	53%	43%
Vrijednost u promatranom razdoblju nije bila < 40 kopija/ml	44%	33%	15%
Prekid liječenja zbog nedjelotvornosti	0%	2%	3%
Prekid liječenja zbog drugih razloga u izostanku supresije	2%	3%	6%
Promjena ART-a	8%	14%	19%
Nema viroloških podataka	8%	9%	19%
Razlozi			
Prekid sudjelovanja u ispitivanju/primjene ispitivanog lijeka zbog nuspojave ili smrti	4%	7%	14%
Prekid sudjelovanja u ispitivanju/primjene ispitivanog lijeka zbog drugih razloga	0%	2%	4%
Nema podataka za promatrano razdoblje, ali bolesnik sudjeluje u ispitivanju	4%	0%	1%

U nerandomiziranoj kohorti (ispitanici za koje pri probiru nisu bili dostupni potpuno aktivni i odobreni antiretrovirusni lijekovi), udio ispitanika kojima je u 24. tjednu, 48. tjednu i 96. tjednu razina HIV-1 RNA bila < 200 kopija/ml iznosio je 42%, 43% odnosno 39%, dok je udio onih kojima je razina HIV-1 RNA iznosila < 400 kopija/ml iznosio 44%, 44% odnosno 40% (ITT-E populacija, *snapshot* algoritam). Srednja vrijednost promjene početnog broja CD4+ T-stanica s vremenom se povećavala, pa je u 24. tjednu iznosila 41 stanicu/mm³, u 48. tjednu 64 stanice/mm³, a u 96. tjednu 119 stanica/mm³).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Rukobia u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za liječenje HIV infekcije (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika temsavira nakon primjene fostemsavira slična je u zdravih ispitanika i onih s HIV-1 infekcijom. U ispitanika s HIV-1 infekcijom interindividualna varijabilnost (% CV) plazmatskih vrijednosti parametara temsavira kretala se od 20,5 do 63% za $C_{\max}$ i AUC te od 20 do 165% za C_{τ} . Interindividualna varijabilnost klirensa i središnjeg volumena distribucije nakon peroralne primjene, procijenjena na temelju farmakokinetičke analize podataka prikupljenih u zdravih ispitanika iz odabranih ispitivanja faze I i bolesnika s HIV-1 infekcijom, iznosila je 43% odnosno 48%.

Apsorpcija

Fostemsavir je predlijek koji se metabolizira do temsavira djelovanjem alkalne fosfataze na luminalnoj površini tankog crijeva te se načelno ne pronalazi u plazmi nakon peroralne primjene. Djelatna komponenta, temsavir, odmah se apsorbira, uz medijan vremena do postizanja maksimalnih plazmatskih koncentracija ($T_{\max}$) od 2 sata nakon primjene doze (natašte). Temsavir se apsorbira u tankom crijevu i slijepom crijevu/proksimalnom uzlaznom kolonu.

Farmakokinetički parametri nakon višestruke peroralne primjene doza fostemsavira od 600 mg dvaput na dan u odraslih ispitanika s HIV-1 infekcijom prikazani su u Tablici 12.

Tablica 12: Farmakokinetički parametri temsavira nakon višestruke peroralne primjene doza fostemsavira od 600 mg dvaput na dan

Farmakokinetički parametri	Geometrijska srednja vrijednost (CV %) ^a
$C_{\max}$ (µg/ml)	1,77 (39,9)
AUC (µg.hr/ml)	12,90 (46,4)
C_{12} (µg/ml)	0,478 (81,5)

a. Na temelju populacijskih farmakokinetičkih analiza natašte ili uz obrok, u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima.

CV = koeficijent varijacije.

Apsolutna bioraspoloživost temsavira nakon peroralne primjene jedne doze fostemsavira od 600 mg iznosila je 26,9%.

Učinak hrane

Standardni obrok (približno 423 kcal, 36% masnoća) nije utjecao na bioraspoloživost temsavira (AUC), ali se ona povećala za 81% uz obrok s visokim udjelom masti (približno 985 kcal, 60% masti); međutim, to se ne smatra klinički značajnim. Neovisno o kalorijskoj vrijednosti i udjelu masti, hrana nije utjecala na plazmatski $C_{\max}$ temsavira.

Distribucija

Prema podacima *in vivo*, približno 88% temsavira vezuje se za proteine u plazmi ljudi. Vezivanju temsavira za proteine u plazmi ljudi prvenstveno pridonosi humani serumski albumin. Procjenjuje se da volumen distribucije temsavira u stanju dinamičke ravnoteže (V_{ss}) nakon intravenske primjene iznosi 29,5 l. Ukupan omjer $C_{\max}$ radioaktivnog izotopa ugljika ^{14}C u krvi i plazmi iznosio je približno 0,74, što ukazuje na minimalnu povezanost temsavira ili njegovih metabolita s eritrocitima. Udio nevezanog temsavira u plazmi iznosio je približno 12 - 18% u zdravih ispitanika, 23% u ispitanika s teškim oštećenjem jetrene funkcije, 19% u ispitanika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije te 12% u ispitanika s HIV-1 infekcijom.

Biotransformacija

Temsavir se *in vivo* prvenstveno metabolizira hidrolizom posredovanom esterazom (36,1% primijenjene doze), a sekundarno oksidativnim putevima u kojima posreduje CYP3A4 (21,2% primijenjene doze). Ostali metaboliti (koji ne nastaju djelovanjem CYP3A4) čine 7,2% primijenjene doze. Glukuronidacija je sporedan metabolički put (< 1% primijenjene doze).

Temsavir se opsežno metabolizira, što objašnjava zašto se u ljudi samo 3% primijenjene doze izlučuje kroz mokraću i feces. Temsavir se biotransformacijom pretvara u dva prevladavajuća neaktivna metabolita: BMS-646915 (produkt hidrolize) i BMS-930644 (produkt N-dealkilacije).

Interakcije

Temeljem podataka o interakcijama *in vitro* i iz kliničkih ispitivanja, ne očekuju se značajne interakcije kod istodobne primjene fostemsavira sa supstratima CYP enzima, uridin difosfat glukuronoziltransferaza (UGT), proteina P-gp, proteina koji uzrokuje rezistenciju na više lijekova 2 (engl. *multidrug resistance protein 2*, MRP2), pumpe za izlučivanje žučnih soli (engl. *bile salt export pump*, BSEP), polipeptidnog suprijenosnika natrijeva taurokolata (engl. *sodium taurocholate co-transporting polypeptide*, NTCP), prijenosnika organskih aniona OAT1 i OAT3 te prijenosnika organskih kationa OCT1 i OCT2. Prema podacima *in vitro*, temsavir i njegova dva metabolita (BMS-646915 i BMS-930644) inhibirala su proteinski prijenosnik za izlučivanje više lijekova i toksina 1/2K (engl. *multidrug and toxin extrusion protein 1/2K*, MATE1/2K), ali nije vjerojatno da je ta interakcija klinički značajna.

Eliminacija

Temsavir ima terminalni poluvijek od približno 11 sati. Plazmatski klirens temsavira nakon intravenske primjene iznosio je 17,9 l/h, a prividni klirens (CL/F) nakon peroralne primjene 66,4 l/h. Nakon peroralne primjene samo jedne doze ¹⁴C-označenog fostemsavira od 300 mg u ispitivanju masene bilance na ljudima, 51% radioaktivnosti pronađeno je u mokraći, a 33% u fecesu. Podaci o ograničenom nakupljanju u žuči opaženom u ovom ispitivanju (3 - 8 sati nakon primjene doze) pokazali su da se 5% radioaktivne doze izlučilo se putem žuči, što ukazuje na to da onaj dio lijeka koji se izlučuje u feces dolazi iz žuči.

Linearnost/nelinearnost

Nakon jednokratne i opetovane primjene tableta fostemsavira s produljenim oslobađanjem, povećanja plazmatske izloženosti temsaviru (C_{max} i AUC) u ispitanika s HIV-1 infekcijom činila su se proporcionalnima dozi ili nešto veća od toga.

Posebne populacije bolesnika

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika temsavira nije se ocjenjivala u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Starije osobe

Populacijska farmakokinetička analiza temsavira na temelju podataka prikupljenih u odraslih osoba s HIV-1 infekcijom pokazala je da dob nije klinički značajno utjecala na izloženost temsaviru.

Podaci o farmakokinetici temsavira u ispitanika starijih od 65 godina su ograničeni. Stariji bi bolesnici mogli biti podložniji produljenju QT intervala uzrokovanu lijekom (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje bubrežne funkcije

Utjecaj oštećenja bubrežne funkcije na izloženost temsaviru nakon samo doze fostemsavira od 600 mg ocjenjivala se u otvorenom ispitivanju provedenom u 30 odraslih ispitanika koji su imali normalnu bubrežnu funkciju, blago, umjereno ili teško oštećenje bubrežne funkcije ili koji su bili u završnom stadiju bubrežne bolesti i na hemodijalizi (n=6 po skupini). S obzirom na podatke za različite skupine

prema klirensu kreatinina (CrCl) ($\text{CrCl} \geq 60$ i ≤ 89 ml/min [blago oštećenje], $\text{CrCl} \geq 30$ i < 60 ml/min [umjereno oštećenje], $\text{CrCl} < 30$ ml/min [teško oštećenje i završni stadij bubrežne bolesti na hemodijalizi]), oštećenje bubrežne funkcije nije imalo klinički značajnog utjecaja na farmakokinetičke parametre izloženosti (C_{max} i AUC-ovi) temsaviru (ukupnom i nevezanom). Srednja vrijednost nevezane frakcije temsavira u skupini s teškim oštećenjem bubrežne funkcije bila je približno 58% veća nego u skupini s normalnom bubrežnom funkcijom. Regresijskim modelom predviđena prosječna povećanja C_{max} i AUC-a temsavira (nevezane frakcije) u plazmi iznosila su $\leq 15\%$, a povećanje $\text{AUCI} \leq 30\%$ u skupinama s blagim, umjerenim i teškim oštećenjem bubrežne funkcije. Vrijednosti C_{max} (vezanog i nevezanog) temsavira niže su od granične vrijednosti C_{max} kod povećanja za približno 4,2 puta (7500 ng/ml), utvrđene na temelju odgovora na izloženost temsaviru. Temsavir se nije u velikoj mjeri uklanjao dijalizom – tijekom 4-satne hemodijalize uklonjeno je približno 12,3% primijenjene doze. Hemodijaliza započeta 4 sata nakon primjene temsavira bila je povezana s prosječnim povećanjem C_{max} ukupnog temsavira u plazmi za 46% te prosječnim smanjenjem njegova AUC-a za 11% u odnosu na farmakokinetiku u razdoblju bez hemodijalize.

Oštećenje jetrene funkcije

Utjecaj oštećenja jetrene funkcije na izloženost temsaviru nakon jedne doze fostemsavira od 600 mg ocjenjivala se u otvorenom ispitivanju provedenom u 30 odraslih ispitanika s normalnom jetrenom funkcijom ($n=12$), blagim oštećenjem (Child-Pugh stadij A, $n=6$), umjerenim oštećenjem (Child-Pugh stadij B, $n=6$) i teškim oštećenjem (Child-Pugh stadij C, $n=6$) jetrene funkcije. U bolesnika s blagim do teškim oštećenjem jetrene funkcije izloženost i nevezanom i ukupnom lijeku (C_{max} i AUC) povećala se 1,2 - 2,2 puta. Međutim, gornje granice dvostranog 90%-tnog intervala pouzdanosti za utjecaj oštećenja jetrene funkcije na plazmatski C_{max} ukupnog i nevezanog temsavira niže su od granične vrijednosti C_{max} kod povećanja za približno 4,2 puta (7500 ng/ml), utvrđene na temelju odgovora na izloženost temsaviru (vidjeti odlomak „Učinci na elektrokardiogram“ u dijelu 5.1).

Spol

Populacijske farmakokinetičke analize ne ukazuju na klinički važan učinak spola na izloženost temsaviru. Od 764 ispitanika uključena u analizu, njih 216 (28%) bile su žene.

Rasa

Populacijske farmakokinetičke analize ne ukazuju na klinički važan učinak rase na izloženost temsaviru.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Kancerogeneza i mutagenaza

Ni fostemsavir ni temsavir nisu bili mutageni ni klastogeni u *in vitro* testovima provedenima na bakterijskim stanicama i uzgojenim stanicama sisavaca, kao ni u mikronukleusnom testu *in vivo* provedenom na štakorima. U dugoročnim ispitivanjima na miševima i štakorima fostemsavir nije bio kancerogen nakon njegove primjene prisilnim hranjenjem tijekom razdoblja do 26 odnosno 100 tjedana.

Reproduktivna toksičnost

Razine izloženosti temsaviru do 125 veće od one koja se postiže u ljudi nakon primjene preporučene doze nisu utjecale na plodnost mužjaka štakora, unatoč toksičnim učincima na testise i pasjemenike. Razine izloženosti do 186 veće od one koja se postiže u ljudi nakon primjene preporučene doze nisu štetno utjecale ni na plodnost ženki, kao ni ranu skotnost. Premda je u zasebnom ispitivanju distribucije na skotnim ženkama štakora kojima su peroralno primijenjene ^{14}C -označene doze fostemsavira zabilježena izloženost zametka i ploda, kod te vrste nisu opaženi učinci na razvoj zametka i ploda pri razinama izloženosti do 200 puta većima od one koja se postiže u ljudi nakon primjene preporučene doze. Razine izloženosti do 30 veće od one koja se postiže u ljudi nakon primjene preporučene doze nisu utjecale ni na razvoj zametka i ploda u kunića. Razine izloženosti do 50 veće od one koja se postiže u ljudi nakon primjene preporučene doze nisu utjecale na prenatalni i postnatalni razvoj u štakora, uključujući dosezanje puberteta te učenje i pamćenje u mladunčadi. Pri

razinama izloženosti majke koje su do 130 puta veće od AUC-a koji se postiže u ljudi nakon primjene preporučene doze, u mladunčadi je opažena smanjena postnatalna vijabilnost, vjerojatnost zbog izlaganja temsaviru putem laktacije. Temsavir je prisutan u mlijeku ženki štakora u laktaciji te u krvi mladunčadi štakora izložene putem laktacije.

Toksičnost ponovljenih doza

Fostemsavir se ocjenjivao u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza na štakorima (do 26 tjedana) i psima (do 39 tjedana). Kardiovaskularna telemetrijska ispitivanja ukazala su na to da su i fostemsavir i temsavir minimalno produljili QT interval u pasa (za približno 8 - 18 ms) pri plazmatskim koncentracijama temsavira koje su bile više nego dvostruko veće od vrijednosti C_{max} u ljudi nakon primjene preporučene doze. Glavni nalazi bili su toksičnost za testise (degeneracija epitela sjemenih kanalića, smanjen motilitet sperme i promjene u morfologiji sperme), toksičnost za bubrege (smanjen pH mokraće, proširenje bubrežnih tubula, povećana težina bubrega i povećan volumen mokraće), toksičnost za nadbubrežne žlijezde (angiektaza, povećana veličina i težina žlijezde) i toksičnost za jetru (nakupine žučnog pigmenta u kanalićima u jetri te nakupine pigmenta lipofuscina u Kupfferovim stanicama). Ti su nalazi opaženi samo u štakora (pri razinama sistemske izloženosti ≥ 30 puta većima od izloženosti koja se prema AUC-u postiže u ljudi dozom od 600 mg dvaput na dan), uz izuzetak jetrene toksičnosti prijavljene u pasa (pri razinama izloženosti ≥ 3 puta većima od one u ljudi). Većina tih učinaka ovisila je o trajanju liječenja te se povukla nakon njegova prekida.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

hidroksipropilceluloza
hipromeloza
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat

Ovojnica tablete

poli(vinilni alkohol)
titanijev dioksid (E171)
makrogol 3350
talk
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crveni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bijele boce od polietilena visoke gustoće (HDPE) zatvorene polipropilenskim zatvaračima sigurnima za djecu koji uključuju polietilensku toplinski zavarenu zaštitnu foliju. Jedno pakiranje sadrži jednu ili tri boce, svaka boca sadrži 60 tableta s produljenim oslobađanjem.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 4. veljače 2021.
Datum posljednje obnove odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Rukobia 600 mg tablete s produljenim oslobađanjem
fostemsavir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 600 mg fostemsavira u obliku fostemsavirtrometamina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Tableta s produljenim oslobađanjem
60 tableta s produljenim oslobađanjem

180 (3 boce od 60) tableta s produljenim oslobađanjem

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

rukobia

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**NALJEPNICA BOCE****1. NAZIV LIJEKA**

Rukobia 600 mg tablete s produljenim oslobađanjem
fostemsavir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 600 mg fostemsavira u obliku fostemsavirtrometamina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

60 tableta s produljenim oslobađanjem

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/20/1518/001

EU/1/20/1518/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Rukobia 600 mg tablete s produljenim oslobađanjem fostemsavir

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Rukobia i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Rukobia
3. Kako uzimati lijek Rukobia
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Rukobia
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Rukobia i za što se koristi

Lijek Rukobia sadrži fostemsavir. To je vrsta lijeka za liječenje HIV-infekcije (antiretrovirusni lijek) koji se zove *inhibitor pričvrščivanja*. Djeluje tako da se pričvršćuje za virus i zatim blokira njegov ulazak u krvnu stanicu.

Rukobia se koristi u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima (*kombinirana terapija*) za liječenje HIV-infekcije u odraslih osoba s ograničenim mogućnostima liječenja (drugi antiretrovirusni lijekovi nisu dovoljno djelotvorni ili nisu prikladni).

Rukobia ne može izliječiti HIV infekciju; ona smanjuje količinu virusa u tijelu i održava je na niskoj razini. Budući da HIV smanjuje broj CD4 stanica u tijelu, održavanjem njegove količine na niskoj razini također se povećava broj CD4 stanica u krvi. CD4 stanice jedna su vrsta bijelih krvnih stanica koje su važne jer pomažu tijelu da se bori protiv infekcije.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Rukobia

Nemojte uzimati lijek Rukobia

- ako ste **alergični na fostemsavir** ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako uzimate bilo koji od ovih lijekova:
 - **karbamazepin** ili **fenitoin** (koriste se za liječenje **epilepsije** i sprječavanje epileptičkih napadaja)
 - **mitotan** (koristi se za liječenje nekoliko vrsta **raka**)
 - **enzalutamid** (koristi se za liječenje **raka prostate**)
 - **rifampicin** (koristi se za liječenje nekih **bakterijskih infekcija**, kao što je **tuberkuloza**)

- lijekove koji sadrže **gospinu travu** (*Hypericum perforatum*) (biljni lijek koji se koristi za liječenje **depresije**)

➔ **Ako mislite da se bilo što od navedenoga odnosi na Vas, nemojte uzeti lijek Rukobia dok se ne posavjetujete sa svojim liječnikom.**

Upozorenja i mjere opreza

Bolesti na koje morate pripaziti

U nekih osoba koje uzimaju lijekove za liječenje HIV infekcije razvijaju se i neka druga stanja, koja mogu biti ozbiljna. Ona uključuju:

- infekcije i upalu
- bol i ukočenost u zglobovima te tegobe s kostima

Morate znati na koje važne znakove i simptome trebate pripaziti dok se liječite lijekom Rukobia.

➔ Pogledajte dio 4. ove upute.

Prije nego što uzmete lijek Rukobia Vaš liječnik mora znati sljedeće:

- imate li ili ste nekada imali **srčanih tegoba** te jeste li primijetili bilo kakve neuobičajene promjene u otkucajima srca (kao što su prebrzi ili prespori otkucaji), jer Rukobia može utjecati na srčani ritam
- imate li ili ste ikada imali **jetrenu bolest**, uključujući hepatitis B ili hepatitis C

➔ **Obratite se svom liječniku** ako se to odnosi na Vas. Možda ćete morati dolaziti na dodatne preglede, uključujući krvne pretrage, dok uzimate svoje lijekove.

Morat ćete redovito raditi krvne pretrage

Dokle god budete uzimali lijek Rukobia Vaš će liječnik dogovarati redovite krvne pretrage kojima se mjeri količina HIV-a u krvi i prati moguća pojava nuspojava. Više informacija o tim nuspojavama nalazi se u **dijelu 4.** ove upute.

Budite stalno u kontaktu sa svojim liječnikom

Rukobia pomaže držati Vaše stanje pod kontrolom, ali ona nije lijek za HIV infekciju. Morate je uzimati svaki dan kako biste spriječili pogoršanje svoje bolesti. Budući da Rukobia ne može izliječiti HIV infekciju, i dalje se mogu razviti druge infekcije i bolesti povezane s HIV infekcijom.

➔ **Budite stalno u kontaktu sa svojim liječnikom i nemojte prestati uzimati lijek Rukobia** ako Vam to ne savjetuje liječnik.

Djeca i adolescenti

Primjena lijeka Rukobia ne preporučuje se u osoba mlađih od 18 godina jer se lijek nije ispitivao u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Rukobia

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate neke druge lijekove, ako ste ih nedavno uzeli ili ako počnete uzimati nove lijekove.

Rukobia se ne smije primjenjivati kombinaciji s nekim lijekovima

Nemojte uzimati lijek Rukobia ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova:

- **karbamazepin** ili **fenitoin**, koji se koriste za liječenje **epilepsije** i sprječavanje epileptičkih napadaja
- **mitotan**, koji se koristi za liječenje nekoliko vrsta **raka**
- **enzalutamid**, koji se koristi za liječenje **raka prostate**
- **rifampicin**, koji se koristi za liječenje nekih **bakterijskih infekcija**, kao što je **tuberkuloza**

- lijekove koji sadrže **gospinu travu** (*Hypericum perforatum*) (biljni lijek za depresiju).

Ovaj se lijek ne preporučuje za primjenu u kombinaciji s lijekom Rukobia:

- elbasvir/grazoprevir, koji se koristi za liječenje **infekcije virusom hepatitisa C**.

➔ **Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika** ako se liječite tim lijekom.

Neki lijekovi mogu utjecati na to kako Rukobia djeluje

Ili mogu povećati vjerojatnost pojave nuspojava. Rukobia također može utjecati na djelovanje nekih drugih lijekova.

Obavijestite svog liječnika ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova:

- amiodaron, dizopiramid, ibutilid, prokainamid, kinidin ili sotalol, koji se koriste za **liječenje srčanih bolesti**
- **statine** (atorvastatin, fluvastatin, pitavastatin, rosuvastatin ili simvastatin), koji se koriste za **snižavanje razina kolesterola**
- etinilestradiol, koji se koristi kao **kontracepcija**
- tenofoviralfenamid, koji se koristi kao **antiretrovirusni lijek**.

➔ **Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika** ako uzimate bilo koji od tih lijekova. Liječnik će možda odlučiti prilagoditi dozu lijeka ili dogovoriti dodatne kontrolne preglede.

Trudnoća

Ako ste **trudni**, mislite da biste mogli biti trudni ili **planirate imati dijete**, **nemojte uzeti lijek Rukobia** bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom. **Liječnik** će razgovarati s Vama o koristi i riziku koji uzimanje lijeka Rukobia tijekom trudnoće predstavlja za Vaše dijete.

Dojenje

Dojenje se **ne preporučuje** u žena koje žive s HIV-om jer se infekcija HIV-om može prenijeti na dijete kroz majčino mlijeko.

Nije poznato mogu li se sastojci lijeka Rukobia izlučiti u majčino mlijeko i naškoditi djetetu.

Ako dojite ili razmišljate o dojenju, **morate o tome razgovarati** sa svojim liječnikom **što je prije moguće**.

Upravljanje vozilima i strojevima

Rukobia može uzrokovati omaglicu i druge nuspojave koje mogu smanjiti Vašu sposobnost reagiranja. Nemojte upravljati vozilima ni raditi sa strojevima ako niste potpuno sigurni da nemate te nuspojave.

3. Kako uzimati lijek Rukobia

Uvijek uzmite lijek Rukobia točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

- **Uobičajena doza** lijeka Rukobia je jedna tableta od 600 mg dvaput na dan.
- **Tabletu lijeka Rukobia treba progutati cijelu**, s malo tekućine. **Nemojte žvakati, drobiti ni lomiti tablete** – u protivnom postoji opasnost da se lijek prebrzo otpusti u tijelo.
- Lijek Rukobia možete uzimati **s hranom ili bez nje**.

Ako uzmete više lijeka Rukobia nego što ste trebali

Ako uzmete previše tableta lijeka Rukobia, **obratite se svom liječniku ili ljekarniku**. Ako je moguće, pokažite im pakiranje lijeka Rukobia.

Ako ste zaboravili uzeti lijek Rukobia

Uzmite ga čim se sjetite. Međutim, ako je već vrijeme za sljedeću dozu, preskočite propuštenu dozu i nastavite uzimati lijek prema uobičajenom rasporedu. **Nemojte uzeti dvostruku dozu** kako biste nadoknadili propuštenu dozu. Ako niste sigurni što učiniti, **pitajte svog liječnika ili ljekarnika**.

Ako prestanete uzimati lijek Rukobia

Nemojte prestati uzimati lijek Rukobia bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom. Da biste HIV infekciju održali pod kontrolom i spriječili pogoršanje svoje bolesti, uzimajte lijek Rukobia onoliko dugo koliko Vam liječnik preporuči. Nemojte ga prestati uzimati, osim ako Vam to ne kaže liječnik.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. **Stoga je vrlo važno da sa svojim liječnikom razgovarate o svakoj promjeni svog zdravstvenog stanja.**

Simptomi infekcije i upale česta su pojava (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

Osobe s uznapredovalom HIV infekcijom (AIDS) imaju oslabljen imunski sustav te su sklonije razvoju ozbiljnih infekcija (*oportunističkih infekcija*). Nakon početka liječenja imunski sustav jača, pa se tijelo počinje boriti s infekcijama.

Mogu se razviti simptomi infekcije i upale, uzrokovani:

- starim i prikrivenim infekcijama koje se razbuktaju kada se tijelo počne boriti protiv njih
- poremećajima kod kojih imunski sustav greškom napada zdravo tkivo (*autoimunim poremećajima*).

Simptomi autoimunih poremećaja mogu se pojaviti mjesecima nakon početka uzimanja lijeka za liječenje HIV infekcije.

Simptomi mogu uključivati:

- **slabost i/ili bol u mišićima**
- **bol ili oticanje zglobova**
- **slabost** koja počinje u šakama i stopalima i širi se prema trupu
- **palpitacije ili osjećaj lupanja srca**
- **prekomjeren nemir i kretanje** (*hiperaktivnost*).

Ako se pojave bilo kakvi simptomi infekcije i upale ili ako primijetite bilo koji od gore navedenih simptoma:

- ➔ **Odmah se obratite svom liječniku.** Nemojte uzimati druge lijekove za infekciju bez prethodnog savjetovanja sa svojim liječnikom.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u **više od 1 na 10 osoba**):

- mučnina

- proljev
- povraćanje
- bol u trbuhu (*bol u abdomenu*)
- glavobolja
- osip

➔ **Obratite se svom liječniku** ako se pojavi bilo koja nuspojava.

Česte nuspojave (mogu se javiti u **do 1 na 10 osoba**):

- probavne smetnje (*dispepsija*)
- nedostatak energije (*umor*)
- nepravilnosti srčanog ritma na EKG-u (*produljenje QT intervala*)
- bol u mišićima (*mialgija*)
- pospanost (*somnolencija*)
- omaglica
- poremećaj okusa (*disgeuzija*)
- vjetrovi
- tegobe sa spavanjem (*nesanica*)
- svrbež (*pruritus*)

➔ **Obratite se svom liječniku** ako se pojavi bilo koja nuspojava.

Neke nuspojave mogu biti primjetne samo u nalazima krvnih pretraga i možda se neće javiti odmah nakon početka liječenja lijekom Rukobia.

Česte nuspojave koje se mogu vidjeti u nalazima krvnih pretraga:

- povišene vrijednosti enzima koji nastaju u mišićima (kreatin fosfokinaza, što je pokazatelj mišićnog oštećenja)
- povišene vrijednosti kreatinina, koji pokazuje koliko dobro rade bubrezi
- povišene vrijednosti enzima koji nastaju u jetri (transaminaze, što je pokazatelj jetrenog oštećenja).

Druge nuspojave koje se mogu vidjeti u nalazima krvnih pretraga

U nekih su se osoba javile i neke druge nuspojave, ali njihova točna učestalost nije poznata:

- povišene krvne vrijednosti bilirubina (tvari koja nastaje u jetri)

Bol u zglobovima, ukočenost i tegobe s kostima

U nekih osoba koje uzimaju kombiniranu terapiju za HIV infekciju može se razviti bolest koja se zove *osteonekroza*. Kod te bolesti dijelovi koštanog tkiva odumiru zbog smanjenog dotoka krvi u kosti.

Osobe mogu biti sklonije toj bolesti:

- ako dugotrajno uzimaju kombiniranu terapiju
- ako uzimaju i protuupalne lijekove koji se zovu kortikosteroidi
- ako piju alkohol
- ako im je imunosni sustav jako oslabljen

- ako su pretile.

Znakovi osteonekroze uključuju:

- ukočenost zglobova
- bolove u zglobovima (osobito u kuku, koljenu ili ramenu)
- otežano kretanje.

Ako primijetite bilo koji od navedenih simptoma:

→ **Obratite se svom liječniku.**

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Rukobia

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

Rukobia se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i boci iza oznake „Rok valjanosti“ ili „EXP“.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Rukobia sadrži

- Djelatna tvar je fostemsavir. Jedna tableta sadrži 600 mg fostemsavira u obliku fostemsavirtrometamina.
- Drugi sastojci su hidroksipropilceluloza, hipromeloza, bezvodni koloidni silicijev dioksid, magnezijev stearat, poli(vinilni alkohol), titanijev dioksid (E171), makrogol 3350, talk, žuti željezov oksid (E172), crveni željezov oksid (E172).

Kako Rukobia izgleda i sadržaj pakiranja

Rukobia 600 mg tablete s produljenim oslobađanjem ovalne su i bikonveksne tablete bež boje, približne duljine 19 mm, širine 10 mm i debljine 8 mm, s utisnutom oznakom ‘SV 1V7’ na jednoj strani.

U jednom se pakiranju nalazi jedna ili tri boce, svaka boca sadrži 60 tableta s produljenim oslobađanjem.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.
Tel: + 34 900 923 051
es-ci@viivhealthcare.com

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40800672524

Ireland

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

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Ísland

Vistor ehf.
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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Ostali izvori informacija

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:
<https://www.ema.europa.eu>.