

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rukobia 600 mg pailginto atpalaidavimo tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje pailginto atpalaidavimo tabletėje yra fostemsaviro trometamino kiekis, kuris atitinka 600 mg fostemsaviro.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Pailginto atpalaidavimo tabletė

Smėlio spalvos, abipus išgaubtos, ovalo formos, maždaug 19 mm ilgio, 10 mm pločio ir 8 mm storio tabletės, kurių vienoje pusėje yra įspaudas „SV 1V7“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Rukobia, vartojant kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais, skirtas gydyti suaugusiesiems, kuriems diagnozuota daugeliui vaistinių preparatų atspari ŽIV-1 infekcija ir kitaip neįmanoma sudaryti slopinamojo antivirusinio gydymo plano (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Rukobia turi skirti gydytojas, turintis ŽIV infekcijos gydymo patirties.

Dozavimas

Rekomenduojama dozė yra 600 mg fostemsaviro du kartus per parą.

Praleistos dozės

Fostemsaviro dozės nesuvartojęs pacientas turi išgerti praleistąją dozę iš karto, kai tik tai prisimena, išskyrus atvejį, kai jau laikas vartoti kitą dozę. Tokiu atveju nesuvartotąją dozę reikia praleisti, o kitą dozę reikia išgerti pagal įprastą gydymo planą. Pacientui negalima gerti dvigubos dozės, kad kompensuotų praleistąją dozę.

Senyviems pacientams

Dozės keisti nereikia (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems sutrikusi inkstų funkcija arba kurie yra hemodializuojami, dozės keisti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems sutrikusi kepenų funkcija, dozės keisti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Fostemsaviro saugumas ir veiksmingumas vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams dar neištirti. Šiuo metu turimi duomenys pateikiami 5.2 skyriuje, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Fostemsavirą galima vartoti valgant arba kitu laiku (žr. 5.2 skyrių). Pailginto atpalaidavimo tabletę reikia nuryti nepažeistą užgeriant vandeniu, tablečių negalima kramtyti, smulkinti ar dalyti.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Vartojimas kartu su stipriais CYP3A sužadinančiais vaistiniais preparatais, įskaitant, bet neapsiribojant, karbamazepiną, fenitoiną, mitotaną, enzalutamidą, rifampiciną ir jonažolės vaistinius preparatus (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Imuninės sistemos aktyvumo atsistatymo uždegiminis sindromas

ŽIV užsikrėtusiems pacientams, kuriems yra sunkus imunodeficitas, antiretrovirusinio gydymo (ARG) pradžioje simptomų nesukeliantys ar likę sąlygiškai patogeniški mikroorganizmai gali sukelti uždegiminę reakciją bei sunkias kliniškes būkles ar simptomų pasunkėjimą. Dažniausiai tokios reakcijos buvo stebimos pradėjus ARG – per pirmąsias kelias savaites ar mėnesius. Svarbūs jų pavyzdžiai yra citomegalo virusų sukeltas retinitas, generalizuotos ir (arba) židininės mikobakterijų infekcijos ir *Pneumocystis jiroveci* (anksčiau *P. carinii*) sukelta pneumonija. Turi būti nedelsiant įvertinti bet kurie atsiradę uždegimo simptomai ir, jeigu reikia, pradėtas gydymas. Be to, buvo pranešta, kad imuninės sistemos aktyvumo atsistatymo atvejais pasitaikė autoimuninių sutrikimų (pvz., Greivso [*Graves*] liga, autoimuninis hepatitas, polimiozitas ir Guillain-Barre sindromas), vis dėlto jų atsiradimo laikas buvo labai įvairus ir šie reiškiniai gali pasireikšti praėjus daug mėnesių po to, kai buvo pradėtas gydymas, ir kartais gali pasireikšti nebūdingomis apraiškomis.

QTc intervalo pailgėjimas

Įrodyta, kad už gydomasias didesnės fostemsaviro dozės (kai C_{max} buvo maždaug 4,2 karto didesnės už gydomąją dozę) reikšmingai pailgina elektrokardiogramos QTc intervalą (žr. 5.1 skyrių). Fostemsavirą reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems anksčiau buvo pailgėjęs QT intervalas, vartojant kartu su vaistiniais preparatais, didinančiais *Torsade de Pointes* riziką (pvz., amjodaronu, dizopiramidu, ibutilidu, prokainamidu, chinidinu, sotaloliu), arba pacientams, iš anksčiau sergantiems reikšminga širdies liga. Senyvi pacientai gali būti jautresni vaistinių preparatų sukeltam QT intervalo pailgėjimui.

Pacientai, kartu sergantys hepatito B ar C virusų infekcija

Pacientams, kartu sergantiems hepatito B ir (arba) C infekcija, rekomenduojama stebėti biocheminius kepenų rodmenis. Pacientams, sergantiems lėtiniu B ar C hepatitu, kuriems skiriamas kombinuotasis antiretrovirusinis gydymas, padidėja sunkių ir galimai mirtinų nepageidaujamų kepenų reakcijų rizika. Tuo atveju, kai kartu skiriamas B ar C hepatito antivirusinis gydymas, taip pat žr. atitinkamą informaciją apie šiuos vaistinius preparatus.

Sąlygiškai patogeniškų mikroorganizmų sukeltos infekcijos

Pacientai turi būti informuoti, kad fostemsaviras ar bet kuris kitas antiretrovirusinis gydymas neišgydo ŽIV infekcijos ir jiems vis dar gali pasireikšti sąlygiškai patogeniškų mikroorganizmų sukeltos infekcijos bei kitos ŽIV infekcijos komplikacijos. Todėl pacientų klinikinę būklę ir toliau turi atidžiai prižiūrėti gydytojai, turintys šių su ŽIV susijusių ligų gydymo patirties.

Osteonekrozė

Nors manoma, kad etiologija susijusi su daugeliu veiksnių (įskaitant kortikosteroidų, bisfosfonatų, alkoholio vartojimą, sunkų imuninės sistemos slopinimą, didelį kūno masės indeksą), buvo pranešta apie osteonekrozės atvejus pacientams, sergantiems progresavusia ŽIV liga ir (arba) patyrusiems ilgalaikę kombinuotojo antiretrovirusinio gydymo (KARG) ekspoziciją. Pacientams reikia patarti, kad kreiptųsi medicininės pagalbos, jeigu pasireiškia sąnarių diegliai ar skausmai, sąnarių sąstingis arba pasunkėja judėjimas.

Riboto antivirusinio aktyvumo diapazonas

Tyrimų *in vitro* duomenys rodo, kad temsaviro antivirusinis aktyvumas apsiriboja poveikiu M grupės ŽIV-1 padermėms. Rukobia negalima vartoti kitokių nei M grupės padermių ŽIV-1 sukeltoms infekcijoms gydyti (žr. 5.1 skyrių).

ŽIV-1 M grupėje yra žymiai mažesnis antivirusinis aktyvumas prieš CRF01_AE virusus. Turimi duomenys rodo, kad šiam potipiui yra būdingas natūralus atsparumas temsavirui (žr. 5.1 skyrių). Rekomenduojama nevartoti Rukobia M grupės CRF01_AE potipio ŽIV-1 padermių sukeltoms infekcijoms gydyti.

Sąveika su kitais vaistiniais preparatais

Fostemsaviro vartojimas kartu su elbasviru / grazopreviru nerekomenduojamas, nes didesnės grazopreviro koncentracijos gali didinti ALT suaktyvėjimo riziką (žr. 4.5 skyrių).

Rekomenduojama keisti ir (arba) kruopščiai titruoti kartu su fostemsaviru vartojamų tam tikrų statinų, kurie yra *OATP1B1/3* arba *BCRP* substratai (rozuvastatino, atorvastatino, pitavastatino, simvastatino ir fluvastatino), dozę (žr. 4.5 skyrių).

Fostemsaviro vartojant kartu su geriamaisiais kontraceptikais, temsaviras didina etinilestradiolio koncentracijas. Estrogenais pagrįstos terapijos, įskaitant geriamuosius kontraceptikus, dozės pacientėms, vartojančioms fostemsavirą, turi neviršyti 30 µg etinilestradiolio per parą (žr. 4.5 skyrių). Be to, rekomenduojama gydyti atsargiai, ypač pacientės, kurioms yra papildomų tromboembolijos reiškinių rizikos veiksnių.

Tikėtina, kad fostemsaviro vartojant kartu su tenofoviru alafenamidu (TAF), temsaviras, slopindamas *OATP1B1/3* ir (arba) *BCRP*, padidins TAF koncentracijas plazmoje. Vartojant kartu su fostemsaviru, rekomenduojama TAF dozė yra 10 mg (žr. 4.5 skyrių).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kitų vaistinių preparatų poveikis temsaviro farmakokinetinėms savybėms

Temsaviras yra P glikoproteino (P-gp) ir krūties vėžio atsparumo baltymo (angl. *breast cancer resistance protein*, *BCRP*), substratas, bet nėra organinių anijonų pernašos baltymų (angl. *organic anion transporter protein*, *OATP*) *OATP1B1* ar *OATP1B3* substratas. Jis biotransformuojamas į du kraujyje esančius metabolitus (BMS-646915 ir BMS-930644) dalyvaujant atitinkamai nenustatytoms esterazėms (36,1 %) ir citochromo P₄₅₀ (CYP)3A4 izofermentams (21,2 %).

Fostemsavirą vartojant kartu su stipriai CYP3A sužadinančiu rifampicinu, buvo stebėtas reikšmingas temsaviro koncentracijų plazmoje sumažėjimas. Temsaviro koncentracijos plazmoje reikšmingai sumažėti gali fostemsaviro vartojant kartu su kitais stipriai CYP3A sužadinančiais vaistiniais preparatais, ir dėl to gali išnykti virusologinis atsakas (žr. 4.3 skyrių).

Remiantis vaistinių preparatų sąveikos su kobicistatu ir ritonaviru klinikinių tyrimų duomenimis, fostemsaviro kartu su stipriais CYP3A4, *BCRP* ir (arba) P-gp inhibitoriais (pvz.: klaritromicinu, itrakonazolu, pozakonazolu ir vorikonazolu) galima vartoti nekeičiant dozės.

Temsaviro poveikis kitų vaistinių preparatų farmakokinetinėms savybėms

Tyrimų *in vitro* duomenimis, temsaviras slopino *OATP1B1* ir *OATP1B3* (atitinkamai $IC_{50} = 32 \mu M$ ir $16 \mu M$). Be to, temsaviras ir du jo metabolitai (BMS-646915 ir BMS-930644) slopino *BCRP* (atitinkamai $IC_{50} = 12 \mu M$, $35 \mu M$ ir nuo $3,5 \mu M$ iki $6,3 \mu M$). Remiantis šiais duomenimis, tikėtina, kad temsaviras paveiks veikliųjų medžiagų, kurios yra *OATP1B1/3* ar *BCRP* substratai (pvz.: rozuvastatino, atorvastatino, simvastatino, pitavastatino ir fluvastatino), farmakokinetines savybes. Todėl, vartojant kartu su tam tikrais statinais, rekomenduojama keisti ir (arba) atidžiai nustatyti dozę.

Sąveikos lentelė

Duomenys apie sąveiką su pasirinktais vaistiniais preparatais pateikiama 1 lentelėje. Rekomendacijos yra pagrįstos arba vaistinių preparatų sąveikos tyrimais, arba prognozuojama sąveika, atsižvelgiant į tikėtiną sąveikos mastą ir pavojingų nepageidaujamų reiškinių atsiradimo ar veiksmingumo praradimo galimybę. (Santrumpos: ↑ = padidėjimas. ↓ = sumažėjimas. ↔ = jokių reikšmingų pokyčių. AUC = angl. *area under the concentration versus time curve* = plotas po koncentracijų laiko atžvilgiu kreivė. C_{max} = angl. *maximum observed concentration* = didžiausia išmatuota koncentracija. $C\tau$ = angl. *concentration at the end of dosing interval* = koncentracija dozavimo intervalo pabaigoje. * = Kryžminių tyrimų palyginimai su istoriniais farmakokinetikos duomenimis).

1 lentelė. Sąveika

Kartu vartojami vaistiniai preparatai pagal gydymo sritį	Poveikis temsaviro arba kartu vartojamo vaistinio preparato koncentracijai	Vartojimo kartu rekomendacija
ŽIV-1 antivirusiniai vaistiniai preparatai		
<i>Nenukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai</i>		
Efavirenzas (EFV)	Temsaviro ↓ (CYP3A izofermentų sužadinimas) ¹	Ši sąveika netirta. Manoma, kad efavirenzas mažina temsaviro koncentracijas plazmoje. Dozės keisti nereikia.
Etravirinas (ETR), vartojamas be sustiprintų proteazės inhibitorių	Temsaviro ↓ $AUC \downarrow 50 \%$ $C_{max} \downarrow 48 \%$ $C\tau \downarrow 52 \%$ (CYP3A izofermentų sužadinimas) ¹ ETR ↔	Etravirinas mažina temsaviro koncentracijas plazmoje. Nei vieno vaistinio preparato dozės keisti nereikia.
Nevirapinas (NVP)	Temsaviro ↓ (CYP3A izofermentų sužadinimas) ¹	Ši sąveika netirta. Manoma, kad nevirapinas mažina temsaviro koncentracijas plazmoje. Dozės keisti nereikia.
<i>Nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai</i>		
Tenofovirus dizoproksilis (TDF)	Temsaviro ↔ $AUC \leftrightarrow$ $C_{max} \downarrow 1 \%$ $C\tau \uparrow 13 \%$ Tenofoviro ↑ $AUC \uparrow 19 \%$ $C_{max} \uparrow 18 \%$ $C\tau \uparrow 28 \%$	Nei vieno vaistinio preparato dozės keisti nereikia.
Tenofovirus alafenamidas (TAF)	TAF ↑ (<i>OATP1B1/3</i> ir (arba) <i>BCRP</i> slopinimas)	Ši sąveika netirta. Manoma, kad temsaviras didina tenofoviro alafenamido koncentracijas plazmoje. Vartojant kartu su

		fostemsaviru, rekomenduojama TAF dozė yra 10 mg.
<i>Proteazės inhibitoriai</i>		
Atazanaviras (ATV) / ritonaviras (RTV)	Temsaviro ↑ AUC ↑ 54 % C_{max} ↑ 68 % C_t ↑ 57 % (CYP3A izofermentų ir P-gp slopinimas) ¹ ATV ↔ RTV ↔	Atazanaviras / ritonaviras padidino temsaviro koncentracijas. Nei vieno vaistinio preparato dozės keisti nereikia.
Darunaviras (DRV) / kobicistatas	Temsaviro ↑ AUC ↑ 97 % C_{max} ↑ 79 % C_t ↑ 124 % (CYP3A izofermentų, P-gp ir [arba] <i>BCRP</i> slopinimas) ¹	Darunaviras / kobicistatas padidino temsaviro koncentracijas plazmoje. Dozės keisti nereikia.
Darunaviras (DRV) / ritonaviras	Temsaviro ↑ AUC ↑ 63 % C_{max} ↑ 52 % C_t ↑ 88 % (CYP3A izofermentų ir P-gp slopinimas) ¹ DRV ↔ AUC ↓ 6 % C_{max} ↓ 2 % C_t ↓ 5 % RTV ↔ AUC ↑ 15 % C_{max} ↔ C_t ↑ 19 %	Darunaviras /ritonaviras padidino temsaviro koncentracijas plazmoje. Nei vieno kartu vartojamo vaistinio preparato dozės keisti nereikia.
Darunaviras (DRV) / ritonaviras + etravirinas	Temsaviro ↑ AUC ↑ 34 % C_{max} ↑ 53 % C_t ↑ 33 % Darunaviro ↓ AUC ↓ 6 % C_{max} ↓ 5 % C_t ↓ 12 % Ritonaviro ↑ AUC ↑ 9 % C_{max} ↑ 14 % C_t ↑ 7 % Etravirino ↔ AUC ↑ 28 % C_{max} ↑ 18 % C_t ↑ 28 %	Darunaviro / ritonaviro vartojant kartu su etravirinu, temsaviro koncentracijos plazmoje padidėjo. Nei vieno kartu vartojamo vaistinio preparato dozės keisti nereikia.

Farmakokinetikos stiprikliai		
Kobicistatas (COBI)	Temsaviro ↑ $AUC \uparrow 93 \%$ $C_{max} \uparrow 71 \%$ $C\tau \uparrow 136 \%$ (CYP3A izofermentų, P-gp ir [arba] BCRP slopinimas) ¹	Kobicistatas padidino temsaviro koncentracijas plazmoje. Dozės keisti nereikia.
Ritonaviras	Temsaviro ↑ $AUC \uparrow 45 \%$ $C_{max} \uparrow 53 \%$ $C\tau \uparrow 44 \%$ (CYP3A izofermentų ir P-gp slopinimas) ¹ RTV ↔	Ritonaviras padidino temsaviro koncentracijas plazmoje. Nei vieno vaistinio preparato dozės keisti nereikia.
Kiti		
Maravirokas (MVC)	Temsaviro ↔ $C_{max} \uparrow 13 \%$ $AUC \uparrow 10 \%$ $C\tau \downarrow 10 \%$ MVC ↔ $AUC \uparrow 25 \%$ $C_{max} \uparrow 1 \%$ $C\tau \uparrow 37 \%$	Nei vieno vaistinio preparato dozės keisti nereikia.
Raltegraviras (RAL)	Temsaviro ↔* RAL ↔*	Nei vieno vaistinio preparato dozės keisti nereikia.
Kiti vaistiniai preparatai		
Buprenorfinas / naloksonas	Buprenorfino ↔ $AUC \uparrow 30 \%$ $C_{max} \uparrow 24 \%$ Norbuprenorfino ↔ $AUC \uparrow 39 \%$ $C_{max} \uparrow 24 \%$	Dozės keisti nereikia.
Metadonas	Metadono ↔ R-metadono $AUC \uparrow 13 \%$ $C_{max} \uparrow 15 \%$ S-metadono $AUC \uparrow 15 \%$ $C_{max} \uparrow 15 \%$	Dozės keisti nereikia.
H ₂ receptorių blokatoriai: famotidinas	Temsaviro ↔ $AUC \uparrow 4 \%$ $C_{max} \uparrow 1 \%$ $C\tau \downarrow 10 \%$	Vartojant kartu su vaistiniais preparatais, kurie didina skrandžio pH, dozės keisti nereikia.
Geriamieji kontraceptikai: etinilestradiolis (EE)	EE ↑ $AUC \uparrow 39 \%$ $C_{max} \uparrow 40 \%$ (CYP3A izofermentų ir [arba] BCRP slopinimas) ¹	Negalima viršyti 30 µg EE per parą dozės. Rekomenduojamas atsargumas, ypač pacientams, kurioms yra papildomų tromboembolijos reiškinių rizikos veiksnių (žr. 4.4 skyrių).
Noretindrono acetatas (NE)	NE ↔	Dozės keisti nereikia.

	$AUC \uparrow 8 \%$ $C_{max} \uparrow 8 \%$	
Rifabutinas	Temsaviras ↓ $AUC \downarrow 30 \%$ $C_{max} \downarrow 27 \%$ $C\tau \downarrow 41 \%$ (CYP3A izofermentų sužadinimas ¹)	Rifabutinas sumažino temsaviro koncentracijas plazmoje. Dozės keisti nereikia.
Rifabutinas + ritonaviras	Temsaviro ↑ $AUC \uparrow 66 \%$ $C_{max} \uparrow 50 \%$ $C\tau \uparrow 158 \%$	Kartu su ritonaviru vartojamas rifabutinas padidino temsaviro koncentracijas plazmoje. Dozės keisti nereikia.
Rifampicinas	Temsaviro ↓ $AUC \downarrow 82 \%$ $C_{max} \downarrow 76 \%$ (CYP3A izofermentų sužadinimas)	Vartojant kartu su rifampicinu, gali sumažėti virusologinis atsakas į fostemsavirą reikšmingai sumažėjus temsaviro koncentracijoms plazmoje dėl stipraus CYP3A4 sužadinimo. Todėl fostemsaviro negalima vartoti kartu su rifampicinu. Nors netirta, fostemsaviro vartojimas kartu su kitais stipriai CYP3A4 sužadinančiais vaistiniais preparatais yra kontraindikuotinas (žr. 4.3 skyrių).
HMG CO-A reduktazės inhibitoriai: rozuvastatinas, atorvastatinas, pitavastatinas, fluvastatinas, simvastatinas,	Rozuvastatino ↑ $AUC \uparrow 69 \%$ $C_{max} \uparrow 78 \%$ (<i>OATP1B1/3</i> ir [arba] <i>BCRP</i> slopinimas)	Kartu vartojamas fostemsaviras padidina rozuvastatino koncentracijas plazmoje dėl temsaviro sukulto <i>OATP1B1/3</i> ir (arba) <i>BCRP</i> slopinimo. Todėl reikia vartoti mažiausią galimą pradinę rozuvastatino dozę ir atidžiai stebėti. Nors netirta, reikia vartoti mažiausią galimą pradinę kitų statinų, kurie yra <i>OATP1B1/3</i> ir (arba) <i>BCRP</i> substratai, dozę ir atidžiai stebėti dėl su HMG-CoA reduktazės inhibitoriais susijusių nepageidaujamų reakcijų.
Pravastatinas	Pravastatino ↑	Nors netirta, kliniškai reikšmingo pravastatino koncentracijos plazmoje padidėjimo nesitikima, nes jis nėra <i>BCRP</i> substratas. Dozės keisti nereikia.
Hepatito C virusą tiesiogiai veikiantys antivirusiniai vaistiniai preparatai (HCV TVA): elbasviras / grazopreviras	Grazopreviro ↑ (<i>OATP1B1/3</i> slopinimas)	Ši sąveika netirta. Temsaviras gali padidinti grazopreviro koncentracijas plazmoje kliniškai reikšmingu mastu dėl temsaviro sukulto <i>OATP1B1/3</i> slopinimo. Fostemsaviro nerekomenduojama vartoti kartu su elbasviru / grazopreviru, nes didesnės grazopreviro koncentracijos gali didinti ALT suaktyvėjimo riziką.

Sofosbuviras Ledipasviras Velpatasviras Voksilapreviras Ombitasviras Paritapreviras Dasabuviras Glecapreviras Pibrentasviras Daklatasviras	HCV-TVA ↑	Nors netirta, temsaviras gali padidinti kitų HCV-TVA koncentraciją plazmoje. Dozės keisti nereikia.
---	-----------	---

¹ Galimas (-i) vaistinių preparatų sąveikos mechanizmas (-ai).

QT intervalą ilginantys vaistiniai preparatai

Informacijos apie galimą fostemsaviro farmakodinaminę sąveiką su vaistiniais preparatais, kurie ilgina EKG QTc intervalą, nėra. Vis dėlto, remiantis tyrimų su sveikais savanoriais, kurių metu už gydomasias didesnės fostemsaviro dozės ilgino QTc intervalą, duomenimis, skiriant vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurie sukelia *Torsade de Pointes* riziką, fostemsaviro reikia vartoti atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie fostemsaviro vartojimą nėštumo metu nėra arba jų yra nedaug (duomenų yra mažiau kaip apie 300 nėštumų baigčių).

Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė, esant tokiai temsaviro ekspozicijai, kuri pasiekama rekomenduojamą dozę vartojančio žmogaus (RDŽ) organizme (žr. 5.3 skyrių). Fostemsaviras ir (arba) jo metabolitai prasiskverbia per vaikingų žiurkių placenta ir pasiskirsto visuose vaisiaus audiniuose.

Kaip atsargumo priemonė – geriau vengti Rukobia vartojimo nėštumo metu.

Žindymas

Žindyti nerekomenduojama ŽIV infekuotoms moterims, nes per motinos pieną kūdikis gali užsikrėsti ŽIV.

Nežinoma, ar fostemsaviro (temsaviro) išsiskiria į motinos pieną. Turimi toksikokinetikos duomenys apie žiurkių laktaciją parodė, kad fostemsaviras (temsaviras) išsiskiria į pieną (žr. 5.3 skyrių).

Vaisingumas

Duomenų apie fostemsaviro poveikį vyrų ir moterų vaisingumui nėra. Tyrimai su gyvūnais, kurių metu buvo vartojamos kliniškai reikšmingos dozės, fostemsaviro poveikio patinų ir patelių vaisingumui neparodė (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Fostemsaviras gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Pacientai turi būti informuoti, kad buvo pranešta apie vartojant fostemsaviro pasireiškusį galvos skausmą, galvos svaigimą ir

somnolenciją (žr. 4.8 skyrių). Sprendžiant apie paciento gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus, reikia atsižvelgti į paciento klinikinę būklę ir duomenis apie fostemsaviro nepageidaujamas reakcijas.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Pavojingiausia nepageidaujama reakcija buvo imuninės funkcijos atsistatymo uždegiminis sindromas (žr. 4.4 skyrių). Dažniausiai pastebėtos nepageidaujamos reakcijos buvo viduriavimas (24 %), galvos skausmas (17 %), pykinimas (15 %), išbėrimas (12 %), pilvo skausmas (12 %) ir vėmimas (11 %).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Klinikinių tyrimų metu nustatytos nepageidaujamos reakcijos yra išvardytos 2 lentelėje pagal organų sistemų klases ir dažnį. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$).

2 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Organų sistemų klasė	Dažnis ¹	Nepageidaujamos reakcijos
Imuninės sistemos sutrikimai	Dažnas	Imuninės funkcijos atsistatymo uždegiminis sindromas ² (žr. 4.4 skyrių)
Psichikos sutrikimai	Dažnas	Nemiga
Nervų sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Galvos skausmas
	Dažnas	Galvos svaigimas, somnolencija, skonio pojūčio sutrikimas
Širdies sutrikimai	Dažnas	Elektrokardiogramos QT intervalo pailgėjimas (žr. 4.4 skyrių)
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	Viduriavimas, pykinimas, pilvo skausmas ³ , vėmimas
	Dažnas	Dispepsija, dujų susikaupimas virškinimo trakte
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Dažnas	Transaminazių aktyvumo padidėjimas ⁴
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Labai dažnas	Išbėrimas ⁵
	Dažnas	Niežulys ⁶
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Dažnas	Raumenų skausmas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Dažnas	Nuovargis
Tyrimai	Dažnas	Kreatinino koncentracijos kraujyje padidėjimas, kreatinfosfokinazės aktyvumo kraujyje padidėjimas

¹ Apskaičiuotas, remiantis 570 tiriamųjų saugumo duomenimis (n = 370 III fazės [BRIGHTE] tyrime 144 savaites ir n = 200 IIb fazės tyrime vidutiniškai 174 savaites).

² Apima centrinės nervų sistemos imuninės funkcijos atsistatymo uždegiminį atsaką ir imuninės funkcijos atsistatymo uždegiminį sindromą.

³ Apima diskomfortą pilve, pilvo skausmą ir viršutinės pilvo dalies skausmą.

⁴Apima ALT, AST, kepenų fermentų ir transaminazių aktyvumo padidėjimą.

⁵Apima išbėrimą, eriteminį išbėrimą, generalizuotą išbėrimą, dėminį išbėrimą, makulopapulinį išbėrimą, papulinį išbėrimą, niežtintįjį išbėrimą ir vezikulinį išbėrimą.

⁶Apima niežulį ir generalizuotą niežulį.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Laboratorinių biocheminių tyrimų duomenų pokyčiai

Po gydymo fostemsaviru buvo pastebėtas kreatinfosfokinazės (KFK) aktyvumo kraujyje padidėjimas, kuris dažniausiai buvo lengvas ar vidutinio sunkumo. Šie pokyčiai retai buvo susiję su skeleto ir raumenų sistemos nusiskundimais ir nelaikomi kliniškai reikšmingais.

Kliniškai reikšmingas kreatinino koncentracijos serume padidėjimas pirmiausia pasireiškė pacientams, kuriems buvo nustatomų sumažėjusios inkstų funkcijos rizikos veiksnių, įskaitant prieš gydymą sirgusius inkstų liga ir (arba) kartu vartojusius vaistinių preparatų, kurie didina kreatinino koncentraciją. Priežastinis ryšys tarp fostemsaviro vartojimo ir kreatinino koncentracijos serume padidėjimo nenustatytas.

Besimptomiškas kreatinino koncentracijos bei kreatinfosfokinazės ir kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas daugiausia buvo 1 arba 2 laipsnio ir dėl to neprireikė pertraukti gydymo.

Po gydymo fostemsaviru buvo pastebėtas tiesioginio (konjuguoto) bilirubino koncentracijos padidėjimas. Kliniškai reikšmingi atvejai buvo nedažni ir kartu buvo iškraipiančiųjų veiksnių: sunkių gretutinių reiškinių, nesusijusių su tiriamojo vaistinio preparato vartojimu (pvz., sepsis, intrahepatinio tulžies latako karcinoma ar kitos kartu esančios virusinio hepatito infekcijos komplikacijos). Remiantis kitais pranešimais, tiesioginio bilirubino koncentracijos padidėjimas (be klinikinės geltos) dažniausiai buvo laikinas, pasireiškė be kepenų transaminazių aktyvumo padidėjimo ir išnyko tęsiant gydymą fostemsaviru.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Specifinio fostemsaviro perdozavimo gydymo nėra. Vaistinio preparato perdozavusį pacientą rekomenduojama stebėti, ar neatsiranda nepageidaujamų reakcijų požymių ar simptomų, ir skirti tinkamą simptominių gydymą. Jeigu reikia, turi būti taikomos standartinės palaikomosios priemonės, įskaitant gyvybinių požymių ir paciento klinikinės būklės stebėjimą. Daug temsaviro prisijungia prie plazmos baltymų, todėl mažai tikėtina, kad dializės metu iš organizmo būtų pašalintas žymus jo kiekis.

Tolesnis gydymas turi būti taikomas pagal klinikines indikacijas arba, jei yra, VVKT Farmakologinio budrumo ir apsinuodijimų informacijos skyriaus rekomendacijas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – sisteminio poveikio antivirusiniai vaistiniai preparatai, kiti antivirusiniai vaistiniai preparatai. ATC kodas – J05AX29.

Veikimo mechanizmas

Fostemsaviras yra provaistas, nepasižymintis reikšmingu antivirusiniu aktyvumu, kuris *in vivo* suskaidžius fosfonoksimetilo grupę, hidrolizuojamas į aktyvią formą temsavirą (žr. 5.2 skyrių). Temsaviras tiesiogiai prisijungia prie gp120 subvieneto, esančio ŽIV-1 apvalkalo glikoproteino gp160, ir selektyviai slopina viruso sąveiką su ląstelių CD4 receptoriais, taip neleisdamas virusui patekti į šeimininko ląsteles ir jas užkrėsti.

Farmakodinaminis poveikis

Antivirusinis aktyvumas ląstelių kultūroje

Temsavirui būdingas kintamas aktyvumas prieš ŽIV-1 potipius. Temsaviro IC_{50} prieš A, B, B', C, D, F, G ir CRF01_AE potipių klinikinius izoliatus periferinio kraujo vienbranduolėse ląstelėse (PKVL) rodmenų kitimo sritis – nuo 0,01 iki didesnės kaip 2 000 nM. Temsaviras neveikė prieš ŽIV-2. Dėl labai dažno S375H (98 %) ir S375M/M426L/M434I (100 %) polimorfizmo temsaviras neveikia O ir N grupių virusų (žr. 4.4 skyrių).

PhenoSense Entry ištyrus 1 337 klinikinių izoliatų grupę, vidutinis IC_{50} rodmuo – 1,73 nM (kitimo sritis – nuo 0,018 iki didesnės kaip 5 000 nM). Buvo tirti B (n = 881), C (n = 156), F1 (n = 48), A (n = 43), BF1 (n = 29), BF (n = 19), A1 (n = 17) ir CRF01_AE (n = 5) potipių izoliatai. CRF01_AE potipis buvo susijęs su didžiausiais IC_{50} rodmenimis (5 iš 5 izoliatų temsaviro IC_{50} rodmenys buvo didesni kaip 100 nM). Laikoma, kad CRF01_AE yra natūraliai atsparūs temsavirui dėl polimorfizmo S375H ir M475I padėtyse (žr. toliau).

Antivirusinis aktyvumas, vartojant kartu su kitais antivirusiniais vaistiniais preparatais

Atliekant tyrimus *in vitro* su temsaviru, antagonizmo vartojant kartu su abakaviru, didanozinu, emtricitabinu, lamivudinu, stavudinu, tenofoviro dizoproksiliu, zidovudinu, efavirenzu, nevirapinu, atazanaviru, indinaviru, lopinaviru, ritonaviru, sakvinaviru, enfuvirtidu, maraviroku, ibalizumabu, delavirdinu, rilpivirinu, darunaviru, dolutegraviru ir raltegraviru nepastebėta. Be to, antivirusiniai vaistiniai preparatai, kuriems nebūdingas aktyvumas prieš ŽIV (entekaviras, ribavirinas), nedaro akivaizdžios įtakos temsaviro poveikiui.

Atsparumas in vitro

Nuosekliai persėjant LAI, NL_{4.3} ar Bal laboratorines padermes didinant temsaviro (TMR) koncentracijas 14-49 dienų laikotarpiu, atsirado gp120 mutacijų L116, A204, M426, M434 ir M475 padėtyse. Buvo tirti rekombinantinių LAI virusų, turinčių TMR sukeltas mutacijas, fenotipai. Be to, fostemsaviro klinikinių tyrimų metu buvo tirti virusų, turinčių mutaciją S375 padėtyje, kurie buvo nustatyti prieš gydymą paimituose mėginiuose, fenotipai. Toliau lentelėje pateikta informacija apie tuos fenotipus, kurie laikomi kliniškai reikšmingais (3 lentelė).

3 lentelė. Rekombinantinių LAI virusų, turinčių kliniškai reikšmingų gp120 mutacijų, fenotipai

Mutacijos	Pokytis kartais, palyginti su laukinio tipo EC_{50}	Dažnis remiantis 2018 LANL duomenų baze %
Laukinio tipo	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

Pastaba. Iš lentelės buvo pašalinti fenotipai, turintys mutacijų L116 ir A204 padėtyse, nes jie nelaikomi kliniškai reikšmingais.

Temsaviras išliko aktyvus prieš laboratorijoje išvestus nuo CD4 nepriklausomus virusus.

Kryžminis atsparumas

Nėra duomenų, kad būtų pasireiškęs kryžminis atsparumas su reprezentaciniais kitų antiretrovirusinių vaistinių preparatų (ARV) klasių atstovais. Temsaviroaktyvumas prieš virusus, kurie buvo atsparūs *INSTI* (angl. *integrase strand transfer inhibitor* – integrazės gijos pernešimo inhibitorius) raltegravirui, NNATI rilpivirinui ir efavirenzui, NATI abakavirui, lamivudinui, tenofovirui, zidovudinui ir PI atazanavirui ir darunavirui išliko toks pat, kaip prieš laukinio tipo virusus.

Be to, abakaviras, tenofoviras, efavirencas, rilpivirinas, atazanaviras, darunaviras ir raltegraviras išliko aktyvūs prieš taškinių mutacijų turinčius virusus, kurių jautrumas temsavirui buvo sumažėjęs (S375M, M426L ar M426L kartu su M475I).

Kryžminio atsparumo su temsaviru ir maraviroku ar enfuvirtidu nepastebėta. Temsaviras buvo aktyvus prieš virusus, kurie yra atsparūs enfuvirtidui. Buvo nustatytas mažesnis kai kurių CCR5-tropinių, maravirokui atsparių virusų jautrumas temsavirui, bet absoliučios koreliacijos tarp atsparumo maravirokui ir mažesnio jautrumo temsavirui nebuvo. Maravirokas ir enfuvirtidas buvo vis dar aktyvūs prieš klinikinius 2a fazės tyrimo (206267) izoliatus, kurių jautrumas temsavirui buvo mažesnis ir turėjo pakeistas amino rūgštis S375H, M426L ar M426L kartu su M475I padėtyse.

Temsaviras buvo aktyvus prieš keletą ibalizumabui atsparių virusų. Ibalizumabas buvo vis dar aktyvus prieš taškinių mutacijų turinčius virusus, kurių jautrumas temsavirui buvo mažesnis (S375M, M426L, ar M426L kartu su M475I). *BRIGHTE* tyrimo metu buvo nustatyta, kad ŽIV-1 gp120 E202 mutacija yra retas gydymo sukeltas amino rūgšties pakeitimas, dėl kurio gali būti mažesnis jautrumas temsavirui ir, priklausomai nuo izoliato sekos konteksto, taip pat gali būti mažesnis jautrumas ir ibalizumabui.

Virusologinis atsakas BRIGHTE tyrimo 8-ąją parą, atsižvelgiant į genotipą ir fenotipą

Su atsparumu susijusio pg120 polimorfizmo (ASP) poveikis atsakui į funkcinę monoterapiją fostemsaviru buvo įvertintas 8-ąją III fazės tyrimo (*BRIGHTE* [205888]), kuriame dalyvavo pirmiau intensyviai gydyti suaugę tiriamieji, parą.

pg120 ASP S375, M426, M434 ar M475 pagrindinėse padėtyse buvo susijęs su mažesniu bendro ŽIV-1 RNR titro sumažėjimu ir mažiau tiriamųjų pasiekė didesnę kaip 0,5 $\log_{10}$ ŽIV-1 RNR sumažėjimą, palyginti su tiriamaisiais, kuriems pokyčių šiose padėtyse nebuvo (žr. 4 lentelę).

Izoliatų jautrumo temsavirui pokytis kartais atrankos metu buvo labai įvairus (kitimo sritis nuo 0,06 iki 6,651). Fostemsaviro fenotipo atrankos metu poveikis didesnio kaip 0,5 $\log_{10}$ atsako 8-ąją parą sumažėjimo buvo įvertintas *ITT-E* (angl. *Intent To Treat-Exposed* – numatytų gydyti tiriamųjų, kuriems buvo ekspozicija) populiacijoje (5 lentelė). Todėl, nors atrodo, kad yra klinikinio atsako mažėjimo esant didesnėms TMR IC_{50} tendencijos, atsižvelgiant į šį pradinį kintamąjį, patikimai numatyti veiksmingumo baigčių numatytų gydyti tiriamųjų populiacijoje negalima.

4 lentelė. Virusologinio atsako kategorija 8-ą parą (atsitiktinių imčių kohorta), atsižvelgiant į su atsparumu susijusį gp120 polimorfizmą (ASP) prieš pradedant tyrimą (ITT-E populiacija)

	n	FTR atsitiktinių imčių kohorta 600 mg du kartus per parą ^a (N = 203) n (%)			
		Atsako kategorija ^a			Trūksta duomenų ^b
		> 1,0 log ₁₀	Nuo > 0,5 iki ≤ 1,0 log ₁₀	≤ 0,5 log ₁₀	
n	203	93	38	64	8
Nuosekliai	194				
Nėra gp120 ASP (iš anksto apibrėžtose padėtyse)	106	54 (51)	25 (24)	24 (23)	3 (3)
Iš anksto apibrėžtas gp120 ASP (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 ASP	80	31 (39)	12 (15)	34 (43)	3 (4)
2 gp120 ASP	8	5 (63)	0	3 (38)	0

^a ŽIV-1 RNR titrų pokytis (log₁₀ kopijų/ml) per nuo 1 iki 8 parų laikotarpį, n (%).

^b Tiriamieji, kurių virusologinio atsako kategorijos duomenys 8-ą parą yra nevertintini, nes trūksta ŽIV-1 RNR per nuo 1 iki 8 parų laikotarpį duomenų, n (%).

Pastaba. S375Y nebuvo įtraukta į prieš tyrimą apibrėžtų analizuojamų mutacijų sąrašą III fazės tyrime, nors vėliau buvo identifikuota kaip naujas polimorfizmas ir buvo nustatyta, kad žymiai sumažina LAI izoliatų jautrumą TMR *in vitro*.

ASP = su atsparumu susijęs polimorfizmas.

5 lentelė. Virusologinio atsako kategorija 8-ą parą (atsitiktinių imčių kohorta), atsižvelgiant į fenotipą prieš pradedant tyrimą (ITT-E populiacija)

Temsaviro IC ₅₀ pokyčio kartais kategorija prieš pradedant tyrimą	Virusologinis atsakas 8-ąją parą (> 0,5 log ₁₀ ŽIV-1 RNR sumažėjimas per laikotarpį nuo 1 iki 8 paros) n = 203
Apie IC ₅₀ PK rodmenį nepranešta	5 iš 9 (56 %)
0-3	96 iš 138 (70 %)
> 3-10	11 iš 13 (85 %)
> 10-200	12 iš 23 (52 %)
> 200	7 iš 20 (35 %)

Antivirusinis aktyvumas prieš AE potipį

ŽIV-1 M grupėje buvo stebėtas gerokai mažesnis temsaviro antivirusinis aktyvumas prieš AE potipio izoliatus. Rukobia gydyti ŽIV-1 M grupės CRF01_AE potipio infekciją nerekomenduojama.

Genotipuojant AE potipio virusus, buvo nustatytas amino rūgščių sekos polimorfizmas gp120 S375H ir M475I padėtyse, kuris buvo susijęs su mažesniu jautrumu fostemsavirui. AE potipis yra pietryčių Azijoje vyraujantis potipis, jis nėra dažnai aptinkamas kitur.

Dviems atsitiktinės atrankos kohortos tiriamiesiems atrankos metu buvo AE potipio virusas. Vienas tiriamasis (EC_{50} pokytis kartais didesnis kaip 4 747 kartai ir pradinės gp120 mutacijos S375H ir M475I padėtyse) nereagavo į fostemsavirą 8-ąją parą. Antrasis tiriamasis (EC_{50} pokytis kartais 298 kartai ir pradinė gp120 mutacija S375N padėtyje) vartojo placebo funkcinės monoterapijos metu. Vartojant fostemsavirą kartu su OFT, kurios sudėtyje yra dolutegraviras, abiejų tiriamųjų ŽIV RNR titrai 96-ąją savaitę buvo mažesni kaip 40 kopijų/ml.

Atsparumo in vivo atsiradimas

Procentinė dalis tiriamųjų, kuriems pasireiškė virusologinio atsako nepakankamumas, analizuojant 96 savaitės duomenis atsitiktinių imčių grupėje, – 25 % (69 iš 272) (6 lentelė). Iš viso 50 % (26 iš 52) vertintų atsitiktinių imčių kohortos tiriamųjų, kuriems pasireiškė virusologinio atsako nepakankamumas, virusų buvo gydymo metu atsiradusių gp120 genotipinių mutacijų 4 pagrindinėse padėtyse (S375, M426, M434 ir M475).

Temsaviro EC_{50} pokyčio kartais mediana pasireiškus atsako nepakankamumui vertinamų atsitiktinių imčių tiriamųjų izoliatuose, kuriuose atsirado gp120 mutacijų 375, 426, 434 ar 475 padėtyse ($n = 26$), buvo 1 755 kartai, palyginti su 3 kartais izoliatuose, kurie neturėjo atsiradusių gp120 mutacijų šiose padėtyse ($n = 26$).

Iš 25 vertinamų atsitiktinių imčių kohortos tiriamųjų, kuriems pasireiškė virusologinio atsako nepakankamumas ir atsirado S375N ir M426L ar (rečiau) S375H/M, M434I ir M475I mutacijos, 88 % (22 iš 25) temsaviro IC_{50} PK santykis buvo didesnis kaip 3 kartai (temsaviro IC_{50} PK santykis yra PK gydymo metu, palyginti su buvusiu prieš pradedant tyrimą).

Apskritai, 21 iš 69 (30 %) virusų izoliatų, išskirtų iš atsitiktinių imčių kohortos pacientų, kuriems pasireiškė virusologinio atsako nepakankamumas, atrankos metu turėjo genotipinį ar fenotipinį atsparumą bent vienam OFT vaistiniam preparatui ir 48 % (31 iš 64) virusų izoliatų virusologinio atsako nepakankamumo po pradinių duomenų atvejais atsirado atsparumas bent vienam OFT vaistui.

Virusologinio atsako nepakankamumas iki 96-osios savaitės ne atsitiktinių imčių kohortoje pasireiškė 51 % (50 iš 99) tiriamųjų (6 lentelė). Nors virusų su gp120 mutacijomis, susijusiomis su atsparumu, prieš pradedant tyrimą dalis atsitiktinių ir ne atsitiktinių imčių kohortose buvo panaši, pasireiškus virusologinio atsako nepakankamumui, virusų izoliatų su atsiradusiomis gp120 mutacijomis, susijusiomis su atsparumu, dalis ne atsitiktinių imčių pacientų kohortoje buvo didesnė (75 %, palyginti su 50 %). Temsaviro EC_{50} pokyčio kartais mediana pasireiškus atsako nepakankamumui vertintų ne atsitiktinių imčių kohortos tiriamųjų izoliatuose, kuriuose buvo atsiradusios gp120 mutacijos 375, 426, 434 ar 475 padėtyse ($n = 33$), buvo 4 216 kartai, palyginti su 402 kartais izoliatuose, kuriuose šiose padėtyse mutacijų nebuvo ($n = 11$).

Įvertinus 32 virusologinio atsako nepakankamumo ne atsitiktinių imčių kohortoje, atsiradus S375N ir M426L ar (rečiau) S375H/M, M434I ir M475I mutacijoms, duomenis, 91 % (29 iš 32) atveju temsaviro IC_{50} PK santykis buvo didesnis kaip 3 kartai.

Apskritai, 45 iš 50 (90 %) ne atsitiktinių imčių kohortos pacientų, kuriems pasireiškė virusologinio atsako nepakankamumas, virusams buvo būdingas genotipinis ir fenotipinis atsparumas bent vienam OFT vaistiniam preparatui atrankos metu ir 55 % (27 iš 49) virusologinio atsako nepakankamumo po pradinių duomenų atveju virusų izoliatuose atsirado atsparumas bent vienam OFT vaistiniam preparatui.

6 lentelė. Virusologinio atsako nepakankamumas *BRIGHT* tyrime

	Iš viso atsitiktinių imčių kohortoje	Iš viso ne atsitiktinių imčių kohortoje
Virusologinio atsako nepakankamumo atvejų skaičius	69 iš 272 (25 %)	50 iš 99 (51 %)
Virusologinio atsako nepakankamumo atvejai, kuriais yra gp120 prieš pradedant tyrimą duomenys	68 iš 272 (25 %)	48 iš 99 (48 %)
AA ASP prieš pradedant tyrimą	42 iš 68 (62 %)	26 iš 48 (54 %)
Virusologinio atsako nepakankamumo atvejai, kuriais yra gp120 duomenys po tyrimo pradžios	52	44
Atsiradusi bet kuri AA ASM ^a	26 iš 52 (50 %)	33 iš 44 (75 %)
Atsiradusi AA ASM ^b	25 iš 52 (48 %)	32 iš 44 (73 %)
S375H	1 iš 52 (2 %)	2 iš 44 (5 %)
S375M	1 iš 52 (2 %)	3 iš 44 (7 %)
S375N	13 iš 52 (25 %)	17 iš 44 (39 %)
M426L	17 iš 52 (33 %)	21 iš 44 (48 %)
M434I	5 iš 52 (10 %)	4 iš 44 (9 %)
M475I	6 iš 52 (12 %)	5 iš 44 (11 %)
Yra AA ASM ir temsaviro <i>IC</i> ₅₀ pokyčio kartais santykis didesnis kaip 3 kartai ^{b,c}	22 iš 52 (42 %)	29 iš 44 (66 %)
Nėra AA ASM ir temsaviro <i>IC</i> ₅₀ pokyčio kartais santykis didesnis kaip 3 kartai ^c	3 iš 52 (6 %)	2 iš 44 (5 %)

AA ASP = polimorfizmas, siejamas su su apvalkalu susijusiu atsparumu. AA ASM = mutacijos, siejamos su su apvalkalu susijusiu atsparumu.

a. Mutacijos S375, M426, M434, M475 padėtyse.

b. Mutacijos: S375H, S375M, S375N, M426L, M434I, M475I.

c. Temsaviro *IC*₅₀ pokyčio kartais santykis didesnis kaip 3 kartai yra už įprasto kintamumo ribų, nustatytą *PhenoSense Entry* mėginiu.

Poveikis elektrokardiogramai

Atsitiktinių imčių, placebo ir aktyviai kontroliuojamojo, dvigubai koduoto, kryžminio, QT intervalo visapusiško tyrimo metu 60 sveikų savanorių vartojo per burną placebo, 1 200 mg fostemsaviro dozę vieną kartą per parą, 2 400 mg fostemsaviro dozę du kartus per parą ir 400 mg moksifloksacino dozę (aktyvus kontrolinis vaistinis preparatas) atsitiktine seka. Vartojant 1 200 mg fostemsaviro dozę vieną kartą per parą, kliniškai reikšmingo poveikio QTc intervalui nebuvo, nes didžiausias vidutinis QTc pokytis pagal laiką (dvipusė 90 % viršutinė patikimumo riba), koreguotas atsižvelgiant į placebo, palyginti su pradiniu, remiantis Fridericia korekcijos metodu (QTcF) buvo 4,3 (6,3) milisekundės (mažesnis už kliniškai svarbią 10 milisekundžių ribą). Vis dėlto, 2 400 mg fostemsaviro dozės du kartus per parą vartojimas 7 paras buvo susijęs su kliniškai reikšmingu QTc intervalo pailgėjimu, nes didžiausias vidutinis QTcF intervalo pokytis pagal laiką (dvipusė 90 % viršutinė patikimumo riba), koreguotas atsižvelgiant į placebo, palyginti su pradiniu, buvo 11,2 (13,3) milisekundžių. Vartojant 600 mg fostemsaviro dozę du kartus per parą pusiausvyros apykaitos sąlygomis, temsaviro vidutinė *C*_{max} buvo maždaug 4,2 karto mažesnė už prognozuojamą temsaviro koncentraciją, kuriai esant, QTcF intervalas padidėja 10 milisekundžių (žr. 4.4 skyrių).

Klinikinis veiksmingumas

Fostemsaviro veiksmingumo gydant ŽIV užsikrėtusius, pirmiau intensyviai gydytus suaugusius tiriamuosius duomenys yra pagrįsti 3 fazės, iš dalies atsitiktinių imčių, tarptautinio, dvigubai koduoto, placebo kontroliuojamojo *BRIGHT* tyrimo (205888) duomenimis. *BRIGHT* tyrime dalyvavo 371 pirmiau intensyviai gydytas ŽIV-1 užsikrėtęs tiriamasis, kuriems pasireiškė atsparumas kelių grupių vaistiniams preparatams. Visų tiriamųjų virusų titrai turėjo būti didesni arba lygūs 400 kopijų/ml ir,

pradedant tyrimą, dėl atsparumo, netoleravimo, kontraindikacijų ar kitų saugumo problemų turėjo būti likusios 2 ar daugiau antiretrovirusinių vaistinių preparatų (ARV) grupių.

Atrankos metu atsitiktinių imčių kohortos tiriamiesiems vienas, bet ne daugiau kaip du ARV buvo pilnai aktyvūs ir turimi antiretrovirusiniai vaistiniai preparatai galėjo būti derinami veiksmingo foninio plano sudėtyje. 272 tiriamiesiems kodotu būdu buvo skirta 8 dienų funkcinė monoterapija arba 600 mg fostemsaviro doze du kartus per parą ($n = 203$), arba placebo ($n = 69$) kartu su tuo metu skirtu gydymo planu, atsakas į kurį buvo nepakankamas. Po 8 paros, atsitiktinių imčių grupės tiriamiesiems buvo skirta atviru būdu vartoti 600 mg fostemsaviro dozę du kartus per parą kartu su optimizuota fonine terapija (OFT). Atsitiktinių imčių kohortos duomenys yra pagrindiniai fostemsaviro veiksmingumo duomenys.

Ne atsitiktinių imčių kohortoje 99 tiriamieji, atrankos metu vartoję ne pilnai aktyvių, registruotų ARV, atviru būdu buvo gydyti 600 mg fostemsaviro doze du kartus per parą kartu su OFT, pradedant nuo pirmosios (1) paros. Buvo leidžiama vartoti tiriamąjį (tiriamuosius) vaistinį preparatą (vaistinius preparatus) OFT sudėtyje.

7 lentelė. *BRIGHTE* tyrimo *ITT-E* populiacijos demografinių ir pradinių savybių suvestinė

	Atsitiktinių imčių kohorta			Ne atsitiktinių imčių kohorta 600 mg FTR du kartus per parą (N = 99)	IŠ VISO (N = 371)
	Placebas ^a (N=69)	600 mg FTR du kartus per parą (N = 203)	Iš viso (N=272)		
Lytis, n (%)					
Vyriška	57 (83)	143 (70)	200 (74)	89 (90)	289 (78)
Amžius (metai)^b					
Mediana	45,0	48,0	48,0	50,0	49,0
≥ 65, n (%)	1 (1)	9 (4)	10 (4)	2 (2)	12 (3)
Rasė, n (%)					
Baltųjų	48 (70)	137 (67)	185 (68)	74 (75)	259 (70)
Pradinė ŽIV-1 RNR (<i>log</i>₁₀ kopijų/ml)					
Mediana	4,6	4,7	4,7	4,3	4,6
Pradinis CD4+ ląstelių kiekis (ląstelių/mm³)					
Mediana	100,0	99,0	99,5	41,0	80,0
Pradinis CD4+ ląstelių kiekis (ląstelių/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 istorija, n (%)^c					
Taip	61 (88)	170 (84)	231 (85)	89 (90)	320 (86)
ŽIV infekcijos gydymo metų skaičius, n (%)					
> 15	40 (58)	142 (69)	182 (67)	80 (81)	262 (70)
Pirmiau skirtų ARG planų skaičius (įskaitant tuo metu skirtą planą, atsakas į kurį tapo nepakankamas) n (%)					
5 ar daugiau	57 (83)	169 (83)	226 (83)	90 (91)	316 (85)
Pilnai aktyvių pradinės OFT vaistinių preparatų skaičius, 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)
Tiriamųjų, turinčių kartu esančios hepatito B ir (arba) C injekcijos istoriją, skaičius					
n (%)	6 (9)	15 (7)	21 (8)	8 (9)	29 (8)

^a Tiriamieji, kurie atsitiktinės atrankos būdu pateko į placebo grupę, gydymo atviru būdu fazėje vartojo 600 mg fostemsaviro dozę du kartus per parą.

^b Amžius nurodomas, kai nenurodyta pilna gimimo data.

^c AIDS istorija = taip, jeigu tiriamojo CD4+ ląstelių kiekio apatinė riba yra mažesnė kaip 200 ląstelių/mm³ arba į klausimą „Ar tiriamasis sirgo AIDS?“ ligos istorijoje atvejo registracijos formoje yra atsakyta „taip“.

^d N = 15 (15 %) vartojo ibalizumabą, kuris buvo tiriamasis vaistinis preparatas pradedant *BRIGHTE* tyrimą.

Analizuojant svarbiausiąją vertinamąją baigtį, atsižvelgiant į pakoreguotą vidutinį ŽIV-1 RNR titrų sumažėjimą per laikotarpį nuo pirmosios (1) iki 8-os paros atsitiktinių imčių kohortoje, buvo nustatytas fostemsaviro pranašumas, palyginti su placebo (atitinkamai 0,79, palyginti su 0,17 $\log_{10}$ sumažėjimas; $p < 0,0001$, numatytų gydyti tiriamųjų, kuriems buvo ekspozicija (angl. *Intent To Treat-Exposed, ITT-E*), populiacija (8 lentelė).

8 lentelė. ŽIV-1 RNR plazmoje $\log_{10}$ (kopijų/ml) pokytis per laikotarpį nuo pirmosios (1) iki 8-os paros (atsitiktinių imčių kohorta) *BRIGHTE* tyrimo metu (*ITT-E* populiacija)

Atsitiktiniu būdu paskirtas gydymas	n	Koreguotasis vidurkis ^a (95 % PI)	Skirtumas ^b (95 % PI)	p-reikšmė ^c
Placebas	69	-0,166 (-0,326, -0,007)	-	-
600 mg fostemsaviro dozė du kartus per parą	201 ^d	-0,791 (-0,885, -0,698)	-0,625 (-0,810, -0,441)	< 0,0001

^a Vidutinis, atsižvelgiant į pirmosios (1) paros rodmenį koreguotas $\log_{10}$ ŽIV-1 RNR.

^b Skirtumas: fostemsaviras – placebas.

^c Virusų titro vidutinio rodmens pokytis, palyginti su pradiniu rodmeniu (fostemsaviras = placebas).

Pastaba. p-reikšmė, remiantis Levene dispersijos homogeniškumo testu 0,2082.

^d Dviejų tiriamųjų (abu iš fostemsaviro grupės), kurių pirmosios (1) paros ŽIV-1 RNR titrai nežinomi, duomenys į analizę neįtraukti.

Remiantis 8-os paros duomenimis, 65 % (131 iš 203) ir 46 % (93 iš 203) tiriamųjų fostemsaviro grupėje virusų titrai, palyginti su pradiniais, sumažėjo atitinkamai daugiau kaip 0,5 $\log_{10}$ kopijų/ml ir daugiau kaip 1 $\log_{10}$ kopijų/ml, palyginti su atitinkamai 19 % (13 iš 69) ir 10 % (7 iš 69) placebo grupės tiriamųjų.

Analizuojant duomenis pogrupiuose, fostemsaviru gydytiems atsitiktinių imčių kohortos tiriamiesiems, kurių pradiniai ŽIV-1 RNR titrai buvo didesni kaip 1 000 kopijų/ml, 8-ąją parą buvo pasiektas virusų titro sumažėjimas, kurio mediana yra 1,02 $\log_{10}$ kopijų/ml, palyginti su 0,00 $\log_{10}$ kopijų/ml sumažėjimu tiriamiesiems, kurie vartojo koduotą būdu paskirtą placebo.

Skiriant FTR funkcinę monoterapiją, ŽIV-1 RNR $\log_{10}$ kopijų/ml pokyčio per laikotarpį nuo 1 iki 8 paros medianos tiriamųjų, užsikrėtusių B ir ne B potipio virusais (F1, BF1 ir C), grupėse buvo panašios. Buvo stebėta mažesnė A1 (n = 2) ir AE (n = 1) potipių atsako mediana, bet imties dydis buvo ribotas (9 lentelė).

9 lentelė. ŽIV-1 RNR ($\log_{10}$ kopijų/ml) pokytis per laikotarpį nuo 1 iki 8 paros, atsižvelgiant į pradinį ŽIV potipį

Atsitiktinių imčių kohortoje 600 mg FTR du kartus per parą (N = 203)								
ŽIV-1 RNR plazmoje ($\log_{10}$ kopijų/ml) pokytis per laikotarpį nuo 1 iki 8 paros								
ŽIV potipis pradedant tyrimą	n	Vidurkis	SN	Mediana	Q1	Q3	Mažiausias	Didžiausias
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
Kiti ^b	7	-0,787	1,0674	-1,082	-1,529	-0,034	-2,11	1,16

Pastaba. FTR monoterapija reiškia funkcinę monoterapiją, kai FTR skiriamas nepavykusios ARV terapijos fone.

^a Tiriamųjų, turinčių ir 1, ir 8 paros duomenis, skaičius.

^b Kiti apima (n): neanalizuojamas / nepranešta (1), G (2); rekombinantinis virusas / mišrus (4).

Virusologinių baigčių ITT-E populiacijoje momentiniai duomenys 24, 48 ir 96 savaitėmis atsitiktinių imčių ir ne atsitiktinių imčių grupėse pateikiami atitinkamai 10 ir 11 lentelėse.

10 lentelė. Virusologinės baigtys (ŽIV-1 RNR < 40 kopijų/ml) 24, 48 ir 96 savaitėmis vartojant fostemsavirą (600 mg dozė du kartus per parą) kartu su optimizuota fonine terapija (atsitiktinių imčių kohorta) BRIGHTE tyrimo metu (ITT-E populiacija, momentinio duomenų surinkimo algoritmas)

	600 mg fostemsaviro dozė du kartus per parą		
	24 savaitė (N = 272)	48 savaitė (N = 272)	96 savaitė (N = 272)
ŽIV-1 RNR < 40 kopijų/ml	53 %	54 %	60 %
ŽIV-1 RNR ≥ 40 kopijų/ml	40 %	38 %	30 %
Laikotarpio duomenys ne < 40 kopijų/ml	32 %	26 %	12 %
Gydymo nutraukimas dėl nepakankamo veiksmingumo	< 1 %	2 %	4 %
Gydymo nutraukimas dėl kitų priežasčių, o ne nenuslopimo	1 %	3 %	6 %
ARG plano pakeitimas	6 %	7 %	8 %
Nėra virusologinių duomenų	7 %	8 %	10 %
Priežastys			
Tyrimas ar tiriamojo vaistinio preparato vartojimas nutrauktas dėl nepageidaujamo reiškinio ar mirties	4 %	5 %	6 %
Tyrimas ar tiriamojo vaistinio preparato vartojimas nutrauktas dėl kitų priežasčių	2 %	3 %	3 %

Trūksta laikotarpio duomenų, bet tyrime	1 %	< 1 %	2 %
ŽIV-1 RNR < 40 kopijų/ml pagal pradinį lydinčių kintamuosius n/N (%)			
Pradinis virusų titras plazmoje (kopijų/ml)			
< 100 000	116 iš 192 (60 %)	118 iš 192 (61 %)	124 iš 192 (65 %)
≥ 100 000	28 iš 80 (35 %)	28 iš 80 (35 %)	39 iš 80 (49 %)
Pradinis CD4+ ląstelių kiekis (ląstelių/mm³)			
< 20	23 iš 72 (32 %)	25 iš 72 (35 %)	33 iš 72 (46 %)
Nuo 20 iki < 50	12 iš 25 (48 %)	12 iš 25 (48 %)	14 iš 25 (56 %)
Nuo 50 iki < 200	59 iš 102 (58 %)	59 iš 102 (58 %)	62 iš 102 (61 %)
≥ 200	50 iš 73 (68 %)	50 iš 73 (68 %)	54 iš 73 (74 %)
Pilnai aktyvių ir turimų pradinės OFT antiretrovirusinių vaistinių preparatų (ARV) grupių			
0*	5 iš 16 (31 %)	5 iš 16 (31 %)	3 iš 16 (19 %)
1	80 iš 142 (56 %)	82 iš 142 (58 %)	92 iš 142 (65 %)
2	59 iš 114 (52 %)	59 iš 114 (52 %)	68 iš 114 (60 %)
Atsakas į DTG OFT sudėtyje			
DTG	129 iš 229 (56 %)	127 iš 229 (55 %)	146 iš 229 (64 %)
DTG (vieną kartą per parą)	35 iš 58 (60 %)	34 iš 58 (59 %)	40 iš 58 (69 %)
DTG (du kartus per parą)	94 iš 171 (55 %)	93 iš 171 (54 %)	106 iš 171 (62 %)
Nėra DTG	15 iš 43 (35 %)	19 iš 43 (44 %)	17 iš 43 (40 %)
Atsakas į DTG ir DRV OFT sudėtyje			
DTG ir DRV	68 iš 117 (58 %)	60 iš 117 (51 %)	75 iš 117 (64 %)
Yra DTG, nėra DRV	61 iš 112 (54 %)	67 iš 112 (60 %)	71 iš 112 (63 %)
Nėra DTG, yra DRV	5 iš 17 (29 %)	8 iš 17 (47 %)	8 iš 17 (47 %)
Nėra DTG, nėra DRV	10 iš 26 (38 %)	11 iš 26 (42 %)	9 iš 26 (35 %)
Lytis			
Vyras	104 iš 200 (52 %)	102 iš 200 (51 %)	118 iš 200 (59 %)
Moteris	40 iš 72 (56 %)	44 iš 72 (61 %)	45 iš 72 (63 %)
Rasė			
Baltieji	90 iš 185 (49 %)	92 iš 185 (50 %)	103 iš 185 (56 %)
Juodaodžiai afroamerikiečiai arba kitos rasės	54 iš 87 (62 %)	54 iš 87 (62 %)	60 iš 87 (69 %)

Amžius (metai)			
< 50	81 iš 162 (50 %)	81 iš 162 (50 %)	96 iš 162 (59 %)
≥ 50	63 iš 110 (57 %)	65 iš 110 (59 %)	67 iš 110 (61 %)

N = tiriamųjų atsitiktinių imčių kohortoje skaičius.

OFT = optimizuota foninė terapija; DRV = darnaviras; DTG = dolutegraviras.

* Apima tiriamuosius, kuriems niekada nebuvo pradėta OFT, kurie buvo neteisingai priskirti į atsitiktinių imčių kohortą arba atrankos metu vartojo vieną ar daugiau turimų aktyvių ARV vaistinių preparatų, bet jie nebuvo pradinės OFT dalis.

Atsitiktinių imčių kohortoje virusų titrai mažesni kaip 200 ŽIV-1 RNR kopijų/ml 24, 48 ir 96 savaitėmis buvo pasiekti atitinkamai 68 %, 69 % ir 64 % tiriamųjų. Šiais laiko momentais tiriamųjų, kurių virusų titrai buvo mažesni kaip 400 ŽIV-1 RNR kopijų/ml, dalis buvo atitinkamai 75 %, 70 % ir 64 % (*ITT-E*, momentinio duomenų surinkimo algoritmas). Vidutiniai CD4+ T ląstelių kiekio pokyčiai, palyginti su pradiniu, laikui bėgant toliau didėjo (t. y. 90 ląstelių/mm³ 24 savaitę, 139 ląstelių/mm³ 48 savaitę ir 205 ląstelių/mm³ 96 savaitę). Remiantis daline duomenų atsitiktinių imčių kohortoje analize, tiriamieji, kurių pradiniai CD4+ T ląstelių kiekiai buvo mažiausi (< 20 ląstelių/mm³), CD4+ ląstelių kiekio padidėjimas bėgant laikui buvo panašus į tiriamųjų, kurių pradiniai CD4+ T ląstelių kiekiai buvo didesni (> 50, > 100, > 200 ląstelių/mm³).

11 lentelė. Virusologinės baigtys (ŽIV-1 RNR < 40 kopijų/ml) 24, 48 ir 96 savaitėmis vartojant fostemsavirą (600 mg dozė du kartus per parą) kartu su optimizuota fonine terapija (neatsitiktinių imčių kohorta) *BRIGHT*E tyrimo duomenimis (*ITT-E* populiacija, momentinio duomenų surinkimo algoritmas)

	600 mg fostemsaviro dozė du kartus per parą		
	24 savaitė (N = 99)	48 savaitė (N = 99)	96 savaitė (N = 99)
ŽIV-1 RNR < 40 kopijų/ml	37 %	38 %	37 %
ŽIV-1 RNR ≥ 40 kopijų/ml	55 %	53 %	43 %
Laikotarpio duomenys ne < 40 kopijų/ml	44 %	33 %	15 %
Gydymo nutraukimas dėl nepakankamo veiksmingumo	0 %	2 %	3 %
Gydymo nutraukimas dėl kitų priežasčių, o ne nenuslopavimo	2 %	3 %	6 %
ARG plano pakeitimas	8 %	14 %	19 %
Nėra virusologinių duomenų	8 %	9 %	19 %
Priežastys			
Tyrimas ar tiriamojo vaistinio preparato vartojimas nutrauktas dėl nepageidaujamo reiškinio ar mirties	4 %	7 %	14 %
Tyrimas ar tiriamojo vaistinio preparato vartojimas nutrauktas dėl kitų priežasčių	0 %	2 %	4 %
Trūksta laikotarpio duomenų, bet tyrime	4 %	0 %	1 %

Remiantis neatsitiktinių imčių kohortos duomenimis (tiriamųjų, kuriems nėra pilnai aktyvių ir patvirtintų ARV atrankos metu), 24, 48 ir 96 savaitėmis ŽIV-1 RNR buvo mažesnės kaip 200 kopijų/ml atitinkamai 42 %, 43 % ir 39 % tiriamųjų, o ŽIV-1 RNR buvo mažesnės kaip 400 kopijų/ml atitinkamai 44 %, 44 % ir 40 % tiriamųjų (*ITT-E*, momentinio duomenų surinkimo algoritmas). CD4+ ląstelių kiekio vidutinis pokytis bėgant laikui, palyginti su pradiniu rodmeniu: 41 ląstelių/mm³ 24 savaitę, 64 ląstelių/mm³ 48 savaitę ir 119 ląstelių/mm³ 96 savaitę.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Rukobia tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pacientų, užsikrėtusių ŽIV infekcija, pogrupių duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Temsaviro farmakokinetinės savybės po fostemsaviro pavartojimo sveikų ir ŽIV-1 užsikrėtusių tiriamųjų organizme buvo panašios. Remiantis ŽIV-1 užsikrėtusių tiriamųjų duomenimis, temsaviro C_{max} ir AUC plazmoje rodmenų kintamumo tarp tiriamųjų (%CV) kitimo sritis – nuo 20,5 iki 63 %, o $C\tau$ – nuo 20 iki 165 %. Išgerto vaistinio preparato klirenso ir išgerto vaistinio preparato pasiskirstymo rodmenų kintamumas tarp tiriamųjų, kuris buvo nustatytas atlikus farmakokinetikos sveikų tiriamųjų iš atrinktų I fazės tyrimų ir ŽIV-1 užsikrėtusių pacientų populiacijoje analizę, buvo atitinkamai 43 % ir 48 %.

Absorbcija

Fostemsaviras yra provaistas, kurį šarminė fosfatazė vidiniame plonosios žarnos paviršiuje metabolizuoja į temsavirą ir, vartojant per burną, plazmoje jo dažniausiai neaptinkama. Veiklioji medžiaga – temsaviras yra greitai absorbuojama, laikotarpio, po kurio plazmoje atsiranda didžiausios koncentracijos (T_{max}), mediana – 2 valandos po dozės išgėrimo (nevalgius). Temsaviras absorbuojamas visoje plonojoje žarnoje ir aklojoje žarnoje bei proksimalinėje kylančiojoje storosios žarnos dalyje.

Farmakokinetikos parametrai kartotines 600 mg fostemsaviro dozes du kartus per parą geriančių ŽIV-1 užsikrėtusių suaugusiųjų organizme nurodyti 12 lentelėje.

12 lentelė. Temsaviro farmakokinetikos rodmenys geriant kartotines 600 mg fostemsaviro dozes du kartus per parą

Farmakokinetikos rodmenys	Geometrinis vidurkis (CV%)^a
C_{max} (µg/ml)	1,77 (39,9)
AUC (µg*val./ml)	12,90 (46,4)
C_{12} (µg/ml)	0,478 (81,5)

^a Remiantis farmakokinetikos rodmenų (vartojant su maistu ar be maisto kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais) populiacijoje analizė.

CV = angl. *Coefficient of Variation* – kintamumo koeficientas.

Temsaviro absoliutus bioįsisavinamumas po vienos 600 mg fostemsaviro dozės išgėrimo buvo 26,9 %.

Maisto poveikis

Įprastas maistas (maždaug 423 kilokalorijos, 36 % riebalų) neveikė temsaviro bioįsisavinamumo (AUC), bet vartojant kartu su labai riebiu maistu (maždaug 985 kilokalorijos, 60 % riebalų), – padidėjo 81 % (nelaikoma kliniškai reikšmingu padidėjimu). Nepriklausomai nuo kalorijų ir riebalų kiekio, maistas nedarė įtakos temsaviro C_{max} plazmoje.

Pasiskirstymas

Remiantis tyrimų *in vivo* duomenimis, maždaug 88 % temsaviro prisijungia prie žmogaus plazmos baltymų. Žmogaus serumo albuminas yra pagrindinis kraujo plazmos baltymas, prie kurio žmogaus kraujyje prisijungia temsaviras. Apskaičiuota, kad į veną suleisto temsaviro pasiskirstymo tūris pusiausvyros apykaitos sąlygomis (V_{ss}) yra 29,5 l. Visos radioaktyvios anglies C_{max} kraujyje ir plazmoje santykis buvo maždaug 0,74, o tai rodo, kad temsaviro ar jo metabolitų ryšys su

raudonosiomis kraujo ląstelėmis yra minimalus. Laisvo temsaviro frakcija sveikų tiriamųjų plazmoje sudarė maždaug 12-18 %, tiriamųjų, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas – 23 % ir tiriamųjų, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas – 19 %, o ŽIV užsikrėtusių pacientų – 12 %.

Biotransformacija

In vivo daugiausia temsaviro metabolizuojama hidrolizės būdu, veikiant esterazei (36,1 % suvartotos dozės), ir antraciliai – CYP3A4 veikiamos oksidacijos būdu (21,2 % suvartotos dozės). Kiti, ne veikiant CYP3A4, susiformavę metabolitai sudaro 7,2 % suvartotos dozės. Maža dalis metabolizuojama gliukuronizacijos būdu (< 1 % suvartotos dozės).

Didelė dalis temsaviro yra metabolizuojama, su šlapimu ir išmatomis iš žmogaus organizmo pašalinama tik 3 % suvartotos dozės. Temsaviras biotransformuojamas į du pagrindinius kraujyje esančius neveiklius metabolitus: BMS-646915 (hidrolizės produktas) ir BMS-930644 (alkilo grupės pakeitimo vandeniliu prie N atomo reakcijos produktas).

Sąveika

Remiantis tyrimų *in vitro* ir klinikinių vaistinių preparatų sąveikos tyrimų duomenimis, fostemsavirą vartojant kartu su CYP izofermentų, uridino difosfato gliukuronoziltransferazių (UGT), *P-gp*, atsparumo įvairiems vaistiniams preparatams baltymo 2 (angl. *multidrug resistance protein*, *MRP2*), tulžies rūgščių šalinimo iš ląstelės siurblio (angl. *bile salt export pump*, *BSEP*), natrio taurocholato bendros pernašos polipeptido (angl. *sodium taurocholate co-transporting polypeptide*, *NTCP*), *OAT1*, *OAT3*, organinių katijonų nešiklių (angl. *organic cation transporter*, *OCT*) *OCT1* ir *OCT2* substratais, reikšmingos sąveikos nesitikima. Remiantis tyrimų *in vitro* duomenimis, temsaviras ir du jo metabolitai (BMS-646915 ir BMS-930644) slopino įvairių vaistinių preparatų ir toksinų šalinimo iš ląstelės baltymą (angl. *multidrug and toxin extrusion protein*, *MATE1/2K*). Mažai tikėtina, kad ši sąveika būtų kliniškai reikšminga.

Eliminacija

Temsaviro galutinis pusinio gyvavimo periodas trunka maždaug 11 valandų. Temsaviro klirensas iš plazmos po suleidimo į veną buvo 17,9 l/val., o tariamas klirensas (CL/F) po pavartojimo per burną – 66,4 l/val. Po vienos 300 mg žymėtojo ^{14}C fostemsaviro dozės išgėrimo žmogaus masės pusiausvyros tyrimo metu, su šlapimu ir išmatomis buvo pašalinta atitinkamai 51 % ir 33 % radioaktyvios medžiagos. Remiantis ribotu tulžies surinkimu šiame tyrime (praėjus 3-8 valandoms po dozės suvartojimo), klirensas su tulžimi sudarė 5 % radioaktyvios dozės, o tai rodo, kad su išmatomis pašalinama frakcija priklauso nuo ekskrecijos su tulžimi.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Pastebėta, kad suvartojus vieną ar vartojant kartotines fostemsaviro ER dozės, temsaviro ekspozicija ŽIV-1 užsikrėtusių tiriamųjų plazmoje (C_{max} ir AUC) didėja proporcingai arba šiek tiek labiau nei proporcingai dozei.

Ypatingos populiacijos

Vaikų populiacija

Temsaviro farmakokinetika jaunesnių kaip 18 metų vaikų ir paauglių organizme nebuvo tirta.

Senyvi pacientai

Farmakokinetikos populiacijoje analizė, kuriai buvo naudoti temsaviro vartojimo ŽIV-1 užsikrėtusiems suaugusiems duomenys, kliniškai reikšmingo amžiaus poveikio temsaviro ekspozicijai neatskleidė.

Temsaviro farmakokinetikos vyresnių kaip 65 metų tiriamųjų organizme duomenų yra nedaug. Senyvi pacientai gali būti jautresni vaistinio preparato sukeltam QT intervalo pailgėjimui (žr. 4.4 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Inkstų funkcijos sutrikimo poveikis temsaviro ekspozicijai po vienos 600 mg fostemsaviro dozės suvartojimo buvo įvertintas atviru būdu atliekant tyrimą, kuriame dalyvavo 30 suaugusių tiriamųjų, kurių inkstų funkcija yra normali arba kuriems yra lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, arba tiriamieji, kuriems yra galutinės stadijos inkstų liga (GSIL), kuriems atliekamos hemodializės ($n = 6$ grupėje). Atsižvelgiant į kreatinino klirensą (Klkr), kuris buvo: $60 \leq \text{Klkr} \leq 89$ (lengvas sutrikimas), $30 \leq \text{Klkr} < 60$ (vidutinio sunkumo sutrikimas), $\text{Klkr} < 30$ (sunkus ir GSIL, gydomas atliekant hemodializės) ml/min., inkstų funkcijos sutrikimas nedarė kliniškai reikšmingo poveikio temsaviro (bendro ir neprisijungusio) farmakokinetinės ekspozicijos rodmenims ($C_{\max}$ ir AUC). Vidutinė neprisijungusio TMR frakcija sunkauso inkstų funkcijos sutrikimo grupėje buvo maždaug 58 % didesnė, palyginti su normalios inkstų funkcijos grupe. Regresijos modeliu numatomas vidutinis TMR (neprisijungusios frakcijos) $C_{\max}$ ir AUC plazmoje padidėjimas lengvo, vidutinio sunkumo ar sunkaus inkstų funkcijos sutrikimo grupėse buvo 15 % ar mažesnis, o AUC – 30 % ar mažesnis. $C_{\max}$ (prisijungusios ir neprisijungusios frakcijų) buvo mažesnis už maždaug 4,2 karto padidėjusią slenkstinę $C_{\max}$ (7 500 ng/ml), nustatytą, atsižvelgiant į atsako priklausomybę nuo temsaviro ekspozicijos. Temsaviras nebuvo lengvai šalinamas iš organizmo hemodialize: per 4 valandų hemodializės seansą buvo pašalinta maždaug 12,3 % suvartotos dozės. Hemodializės seanso pradėjimas praėjus 4 valandoms po temsaviro dozės suvartojimo buvo susijęs su bendrojo temsaviro $C_{\max}$ plazmoje padidėjimu vidutiniškai 46 % ir AUC sumažėjimu 11 %, palyginti su farmakokinetikos rodmenimis be hemodializės.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Kepenų funkcijos sutrikimo poveikis temsaviro ekspozicijai po vienos 600 mg fostemsaviro dozės suvartojimo buvo įvertintas atviru būdu atliekant tyrimą, kuriame dalyvavo 30 suaugusių tiriamųjų, kurių kepenų funkcija yra normali ($n = 12$) arba kuriems yra lengvas (A klasės pagal Child-Pugh, $n = 6$), vidutinio sunkumo (B klasės pagal Child-Pugh, $n = 6$) ar sunkus (C klasės pagal Child-Pugh, $n = 6$) kepenų funkcijos sutrikimas. Pacientų, kuriems buvo diagnozuotas nuo lengvo iki sunkaus kepenų funkcijos sutrikimo, organizme ir neprisijungusio, ir bendrojo temsaviro ekspozicijos padidėjo, bendrai $C_{\max}$ ir AUC padidėjant nuo 1,2 iki 2,2 karto. Tačiau kepenų funkcijos sutrikimo poveikio bendrojo ir neprisijungusio temsaviro $C_{\max}$ dvipusio 90 % PI viršutinė riba buvo mažesnė už maždaug 4,2 karto padidėjusią slenkstinę $C_{\max}$ (7 500 ng/ml), nustatytą, atsižvelgiant į atsako priklausomybę nuo temsaviro ekspozicijos (žr. 5.1 skyriuje skyrelį „Poveikis elektrokardiogramai“).

Lytis

Farmakokinetikos populiacijoje analizė neatskleidė kliniškai reikšmingos lyties įtakos temsaviro ekspozicijai. 216 (28 %) iš į analizę įtrauktų 764 tiriamųjų buvo moteriškos lyties.

Rasė

Farmakokinetikos populiacijoje analizė neatskleidė kliniškai reikšmingos rasės įtakos temsaviro ekspozicijai.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kancerogenezė ir mutagenezė

Nei fostemsaviras, nei temsaviras nesukėlė mutageninio ar klastogeninio poveikio atliekant tyrimus *in vitro* su bakterijomis ir žinduolių ląstelių kultūromis bei mikrobranduolių tyrimą *in vivo* su žiurkėmis. Fostemsaviras nesukėlė kancerogeninio poveikio ilgalaikiuose tyrimuose su pelėmis ir žiurkėmis, kurioms vaistinis preparatas buvo vartojamas per burnos zondą atitinkamai 26 ir 100 savaičių.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Tyrimo su žiurkėmis duomenimis, iki 125 kartų didesnės TMR ekspozicijos už tą, kuri būna rekomenduojama dozė vartojančio žmogaus organizme, nepakeitė patinų vaisingumo, nepaisant toksiškumo sėklidėms ir sėklidžių prielipui. Nepalankaus poveikio patelių vaisingumui ar jauniklių atsivedimui ankstyvuoju laikotarpiu nesukėlė iki 186 kartų didesnės ekspozicijos už tą, kuri būna rekomenduojama dozė vartojančio žmogaus organizme. Ekspozicija embriono ir vaisiaus organizmuose buvo įrodyta atskirame pasiskirstymo tyrime su vaikingomis žiurkėmis, kurioms buvo girdomas ^{14}C -FTR, ir poveikio šios rūšies gyvūnams nebuvo pastebėta, kai ekspozicijos buvo iki 200 kartų didesnės už tas, kurios pasiekiamos rekomenduojama dozė vartojančio žmogaus organizme. Triušių embriono ir vaisiaus vystymasis taip pat nebuvo paveiktas, kai ekspozicijos buvo iki 30 kartų didesnės už tas, kurios pasiekiamos rekomenduojama dozė vartojančio žmogaus organizme. Žiurkių prenatalinio ir postnatalinio vystymosi, įskaitant atsivestų jauniklių brendimą ir mokymosi atmintį, nepaveikė iki 50 kartų didesnės ekspozicijos už tas, kurios pasiekiamos organizme. Kai ekspozicija vaikingos patelės organizme buvo iki 130 kartų didesnės už AUC rekomenduojama dozė vartojančio žmogaus organizme, buvo pastebėtas atsivestų jauniklių postnatalinio gyvybingumo sumažėjimas greičiausiai dėl padidėjusios TMR ekspozicijos laktacijos laikotarpiu. Laktacijos laikotarpiu TMR aptinkamas žiurkių piene ir žiurkių jauniklių kraujyje dėl ekspozicijos per pieną.

Kartotinių dozių toksiškumas

Buvo atlikti fostemsaviro kartotinių dozių toksiškumo tyrimai su žiurkėmis (iki 26 savaičių) ir šunimis (iki 39 savaičių). Širdies ir kraujagyslių telemetrijos tyrimai parodė, kad ir FTR, ir TMR minimaliai pailgina šunų QT intervalą (maždaug 8-18 milisekundžių), kai TMR koncentracijos plazmoje buvo du kartus didesnės už rekomenduojama dozė vartojančio žmogaus organizme C_{max} . Pagrindiniai pastebėti reiškiniai buvo toksinis poveikis sėklidėms (sėklinio epitelio degeneracija, spermatozoidų judrumo sumažėjimas ir spermos morfologiniai pokyčiai), toksiškumas inkstams (šlapimo pH sumažėjimas, inkstų kanalėlių išsiplėtimas, inkstų masės ir šlapimo kiekio padidėjimas), toksiškumas antinksčiams (angiektazės, liaukos dydžio ir masės padidėjimas) ir toksiškumas kepenims (tulžies pigmento nuosėdos kepenų kanalėliuose ir lipofuscino pigmento nuosėdos Kupferio ląstelėse). Šie reiškiniai buvo pastebėti tik žiurkėms (kai atsižvelgiant į AUC, sisteminė ekspozicija buvo 30 ar daugiau kartų didesnė už klinikinę ekspoziciją 600 mg dozė du kartus per parą vartojančio žmogaus organizme), išskyrus pranešimus apie toksiškumą šunų kepenims (esant 3 ir daugiau kartų didesnei ekspozicijai). Dauguma šių efektų priklausė nuo trukmės ir buvo grįžtami nutraukus gydymą.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys

Hidroksipropilceliuliozė
Hipromeliozė
Bevandenis koloidinis silicio dioksidas
Magnio stearatas

Tabletės plėvelė

Polivinilo alkoholis
Titano dioksidas (E171)
Makrogolis 3350
Talkas
Geltonasis geležies oksidas (E172)
Raudonasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Baltos spalvos didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukai, uždaryti vaikų sunkiai atidaromu polipropileno uždoriu su karštu būdu sandariai užlydytu polietileno sluoksniu. Kiekvienoje pakuotėje yra vienas arba trys buteliukai, kurių kiekviename yra 60 pailginto atpalaidavimo tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1518/001

EU/1/20/1518/002

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2021 m. vasario 4 d.

Paskutinio perregistravimo data

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

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

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Rukobia 600 mg pailginto atpalaidavimo tabletės
fostemsaviras

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje pailginto atpalaidavimo tabletėje yra fostemsaviro trometamino kiekis, kuris atitinka 600 mg fostemsaviro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Pailginto atpalaidavimo tabletė
60 pailginto atpalaidavimo tablečių

180 (3 buteliukai po 60) pailginto atpalaidavimo tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

rukobia

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**BUTELIUKO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Rukobia 600 mg pailginto atpalaidavimo tabletės
fostemsaviras

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje pailginto atpalaidavimo tabletėje yra fostemsaviro trometamino kiekis, kuris atitinka 600 mg fostemsaviro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

60 pailginto atpalaidavimo tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

ViiV Healthcare BV

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1518/001

EU/1/20/1518/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU****17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS****18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Rukobia 600 mg pailginto atpalaidavimo tabletės fostemsaviras

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Rukobia ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Rukobia
3. Kaip vartoti Rukobia
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Rukobia
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Rukobia ir kam jis vartojamas

Rukobia sudėtyje yra fostemsaviro – tai yra vaistas gydyti nuo tam tikro tipo ŽIV infekcijos (antiretrovirusinis vaistas), vadinamas *prisijungimo inhibitoriumi* (PI). Šis vaistas prisijungia prie viruso ir dėl to neleidžia jam patekti į Jūsų kraujo ląsteles.

Rukobia vartojamas kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistais (*kombinuotoji terapija*) ŽIV infekcijai gydyti suaugusiems, kurių gydymo galimybės yra ribotos (kiti antiretrovirusiniai vaistai yra nepakankamai veiksmingi arba netinka).

Rukobia neišgydo ŽIV infekcijos. Šis vaistas mažina virusų kiekį Jūsų organizme ir padeda palaikyti mažas jų koncentracijas. Kadangi ŽIV mažina CD4 ląstelių kiekį organizme, esant mažoms ŽIV koncentracijoms, CD4 ląstelių kiekis Jūsų kraujyje padidėja. CD4 ląstelės yra tam tikro tipo baltosios kraujo ląstelės, kurios yra svarbios Jūsų organizmui kovojant su infekcija.

2. Kas žinotina prieš vartojant Rukobia

Rukobia vartoti negalima

- jeigu yra **alergija fostemsavirui** arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu vartojate kurį nors iš išvardytų vaistų:
 - **karbamazepino** arba **fenitoino** (vartojamų **epilepsijai** gydyti ir apsaugoti nuo priepuolių [traukulių]);
 - **mitotano** (vartojamo kelių rūšių **vėžiui** gydyti);
 - **enzalutamido** (vartojamo **prostatos vėžiui** gydyti);
 - **rifampicino** (vartojamo kai kurioms **bakterijų sukeltoms infekcijoms**, pavyzdžiui, **tuberkuliozei** gydyti);
 - **jonažolių** (*Hypericum perforatum*) preparatų (vaistažolių preparatų **depresijai** gydyti).

- ➔ **Jei manote, kad kuri nors iš šių aplinkybių Jums tinka, Rukobia vartoti negalima tol, kol nepasitarsite su savo gydytoju.**

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Būklės, į kurias turite atkreipti dėmesį

Kai kuriems vaistų ŽIV gydyti vartojantiems žmonėms gali pasireikšti kitos būklės, kurios gali būti pavojingos. Tokios būklės yra:

- infekcijos ir uždegimas;
- sąnarių skausmas, sąstingis ir kaulų sutrikimai.

Turite žinoti apie svarbius požymius ir simptomus, į kuriuos reikia atkreipti dėmesį vartojant Rukobia.

- ➔ Žr. šio pakuotės lapelio 4 skyrių.

Prieš Jums vartojant Rukobia, gydytojas turi žinoti

- jeigu Jums yra arba buvo **širdies problemų** arba jeigu pastebėtumėte neįprastų širdies plakimo pokyčių (pvz., per dažnas arba per retas širdies plakimas). Rukobia gali paveikti širdies ritmą.
- Jeigu sergate arba sirgote **kepenų liga**, įskaitant hepatitą B ar hepatitą C.

- ➔ **Pasakykite savo gydytojui, jei tai tinka Jums.** Vartojant šio vaisto Jums gali prireikti papildomų patikrinimų, įskaitant kraujo tyrimus.

Jums reikės reguliariai atlikti kraujo tyrimus

Tol, kol vartosite Rukobia, gydytojas reguliariai skirs atlikti kraujo tyrimus, kad nustatytų ŽIV kiekį Jūsų kraujyje ir patikrintų, ar nepasireiškė šalutinis poveikis. Daugiau informacijos apie tokį šalutinį poveikį žr. šio pakuotės lapelio **4 skyriuje**.

Palaikykite pastovų ryšį su savo gydytoju

Rukobia padeda kontroliuoti Jūsų būklę, bet neišgydo ŽIV infekcijos. Jei norite, kad liga nesunkėtų, turite vartoti šio vaisto kiekvieną dieną. Kadangi Rukobia neišgydo HIV infekcijos, Jums gali pasireikšti kitos infekcijos ir ligos, susijusios su ŽIV infekcija.

- ➔ **Palaikykite ryšį su savo gydytoju ir nenutraukite Rukobia vartojimo** be gydytojo nurodymo.

Vaikams ir paaugliams

Rukobia nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 18 metų žmonėms, nes šioje amžiaus grupėje jis nebuvo tirtas.

Kiti vaistai ir Rukobia

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kokių nors kitų vaistų arba pradate vartoti naujų vaistų, apie tai **pasakykite savo gydytojui arba vaistininkui**.

Rukobia negalima vartoti kartu su kai kuriais kitais vaistais

Rukobia vartoti negalima, jeigu vartojate kurį nors iš toliau išvardytų vaistų:

- **karbamazepino** ar **fenitoino** (vartojamų **epilepsijai** gydyti ir apsisaugoti nuo priepuolių);
- **mitotano** (vartojamo kelių rūšių **vėžiui** gydyti);
- **enzalutamido** (vartojamo **prostatos vėžiui** gydyti);
- **rifampicino** (vartojamo kai kurioms **bakterijų sukeltoms infekcijoms**, pavyzdžiui, **tuberkuliozei** gydyti);
- **jonažolių** (*Hypericum perforatum*) preparatų (vaistažolių preparatų **depresijai** gydyti).

Kartu su Rukobia nerekomenduojama vartoti šio vaisto:

- elbasviro / grazopreviro (vartojamo **hepatito C infekcijai** gydyti).

➔ Jeigu vartojate pirmiau išvardytų vaistų, **apie tai pasakykite savo gydytojui arba vaistininkui.**

Kai kurie vaistai gali pakeisti Rukobia poveikį

Arba kiti vaistai gali pagreitinti šalutinio poveikio atsiradimą. Be to, Rukobia taip pat gali pakeisti kai kurių kitų vaistų veikimą.

Pasakykite savo gydytojui, jei vartojate bet kurio iš toliau išvardytų vaistų:

- amjodarono, dizopiramido, ibutilido, prokainamido, chinidino ar sotalolio (vartojamų **širdies sutrikimams** gydyti);
- **statinų** (atorvastatino, fluvastatino, pitavastatino, rozuvastatino ar simvastatino, vartojamų **cholesterolio koncentracijoms mažinti**);
- etinilestradiolio (vartojamo **apsisaugoti nuo nėštumo**);
- tenofoviro alafenamido (**antivirusinio** vaisto).

➔ Jeigu vartojate kurį nors iš išvardytų vaistų, **apie tai pasakykite savo gydytojui arba vaistininkui.** Jūsų gydytojas gali nuspręsti koreguoti dozę arba patarti papildomai pasitikrinti.

Nėštumas

Jeigu esate **nėščia**, **manote, kad galbūt esate nėščia** arba **planuojate pastoti**, tai **Rukobia nevartokite** nepasitarę su gydytoju. **Jūsų gydytojas** aptars su Jumis Rukobia vartojimo nėštumo metu naudą ir riziką Jūsų vaisiui.

Žindymas

Žindyti **nerekomenduojama** ŽIV infekuotoms moterims, nes per motinos pieną kūdikis gali užsikrėsti ŽIV.

Nežinoma, ar Rukobia sudėtyje esančios medžiagos gali patekti į motinos pieną ir pakenkti kūdikiui.

Jeigu žindote arba svarstote galimybę žindyti, **turite kuo greičiau pasitarti su gydytoju.**

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Rukobia gali sukelti galvos svaigimą ir kitą šalutinį poveikį, dėl kurio mažėja budrumas. Nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų, nebent esate įsitikinę, kad tokio poveikio nėra.

3. Kaip vartoti Rukobia

Visada vartokite Rukobia tiksliai taip, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

- **Įprasta dozė** yra po vieną Rukobia 600 mg tabletę du kartus per parą.
- **Reikia nuryti nepažeistą Rukobia tabletę**, užgeriant šiek tiek skysčio. **Tablečių negalima kramtyti, smulkinti ar dalyti** — taip padarius, vaistas gali per greitai patekti į organizmą.
- Rukobia galima išgerti **valgant arba kitu laiku.**

Ką daryti pavartojus per didelę Rukobia dozę?

Jeigu išgėrėte per daug Rukobia tablečių, **kreipkitės į savo gydytoją arba vaistininką.** Jeigu įmanoma, parodykite jiems Rukobia pakuotę.

Pamiršus pavartoti Rukobia

Išgerkite vaistą iš karto, kai tik prisiminsite. Vis dėlto, jeigu jau laikas gerti kitą dozę, pamirštają dozę praleiskite ir grįžkite prie įprasto dozavimo plano. **Negalima vartoti dvigubos dozės** norint kompensuoti praleistą dozę. Jeigu abejojate, kaip elgtis, **kreipkitės į gydytoją arba vaistininką**.

Nustojus vartoti Rukobia

Nenutraukite Rukobia vartojimo nepasitarę su savo gydytoju.

Norėdami kontroliuoti ŽIV infekciją ir sustabdyti ligos pablogėjimą, vartokite Rukobia tol, kol rekomenduoja Jūsų gydytojas. Nenutraukite vaisto vartojimo, nebent tai padaryti nurodys Jūsų gydytojas.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms, **todėl labai svarbu pasitarti su gydytoju apie bet kokius Jūsų sveikatos pokyčius**.

Infekcijos ir uždegimo simptomai pasireiškia dažnai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 žmonių)

Pažengus ŽIV infekcijai (sergant AIDS), žmogaus imuninė sistema nusilpsta ir padidėja pavojingų infekcijų (*sąlygiškai patogeniškų mikroorganizmų sukeltų infekcijų*) pasireiškimo rizika. Pradėjus gydyti tokius žmones, jų imuninė sistema sustiprėja, todėl organizmas pradeda kovoti su infekcijomis.

Gali atsirasti infekcijos ir uždegimo simptomų:

- senos, slaptos infekcijos vėl paūmėja, kai organizmas pradeda vėl su jomis kovoti;
- imuninė sistema klaidingai atakuoja sveikus organizmo audinius (*autoimuniniai sutrikimai*).

Autoimuninių sutrikimų simptomai gali pasireikšti praėjus daug mėnesių nuo vaisto ŽIV infekcijai gydyti vartojimo pradžios.

Simptomai gali būti:

- **raumenų silpnumas** ir (arba) **skausmas**;
- **sąnarių skausmas** arba **patinimas**;
- **silpnumas**, kuris prasideda rankose ir kojose bei išplinta aukštyn link liemens;
- **dažno širdies plakimo jautimas** (*palpitacijos*) arba **drebuly**;
- **per didelis neramumas ir judrumas** (*hiperaktyvumas*).

Jeigu Jums atsiranda infekcijos ar uždegimo simptomų arba pastebėjote bet kurį iš pirmiau išvardytų simptomų:

➔ **Apie tai nedelsdami pasakykite savo gydytojui.** Nevartokite kitų vaistų infekcijai gydyti nepasitarę su savo gydytoju.

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti dažniau kaip 1 iš 10 žmonių)

- pykinimas;
- viduriavimas;
- vėmimas;
- pilvo skausmas;
- galvos skausmas;
- išbėrimas.

➔ Jeigu pasireiškia koks nors šalutinis poveikis, **pasakykite savo gydytojui**.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- nevirškinimas (*dispepsija*);
- energijos stoka (*nuovargis*);
- širdies plakimo sutrikimai, matomi registruojant EKG (*QT intervalo pailgėjimas*);
- raumenų skausmas (*mialgija*);
- mieguistumo jautimas (*somnolencija*);
- galvos svaigimas;
- skonio pojūčio sutrikimas (*disgeuzija*);
- dujų kaupimasis virškinimo trakte;
- miego sutrikimas (*nemiga*);
- niežėjimas (*niežulys*).

➔ Jeigu pasireiškia koks nors šalutinis poveikis, **pasakykite savo gydytojui.**

Kai kurį šalutinį poveikį galima pastebėti tik atlikus kraujo tyrimus ir šalutinis poveikis gali nepasireikšti iškart pradėjus gydymą Rukobia.

Dažnas šalutinis poveikis, kurį gali parodyti kraujo tyrimai:

- raumenyse gaminamų fermentų aktyvumo padidėjimas (kreatinfosfokinazės suaktyvėjimas, kuris rodo raumenų pažeidimą);
- kreatinino koncentracijos padidėjimas (rodmuo, kuris parodo, ar gerai veikia Jūsų inkstai);
- kepenyse gaminamų fermentų (transaminazių) aktyvumo padidėjimas (rodmuo, kuris parodo kepenų pažeidimą).

Kitas šalutinis poveikis, kurį gali rodyti kraujo tyrimai

Kai kuriems žmonėms pasireiškė kitoks šalutinis poveikis, bet tikslus tokio poveikio dažnis nežinomas:

- bilirubino (kepenyse gaminamos medžiagos) koncentracijos kraujyje padidėjimas.

Sąnarių skausmas, sąstingis ir kaulų sutrikimai

Kai kuriems žmonėms, vartojantiems kombinuotąją ŽIV terapiją, pasireiškia būklė, vadinama *osteonekroze*. Esant šiai būklei, dalis kaulinio audinio žūsta dėl sumažėjusio kaulo aprūpinimo krauju. Žmonėms gali būti didesnis polinkis šiai būklei atsirasti:

- jeigu jie vartoja kombinuotąją terapiją ilgą laiką;
- jeigu jie kartu vartoja vaistų nuo uždegimo, vadinamų kortikosteroidais;
- jeigu jie geria alkoholį;
- jeigu jų imuninė sistema yra labai silpna;
- jeigu jie turi antsvorio.

Osteonekrozės simptomai:

- sąnarių sąstingis;
- sąnarių skausmai (ypač klubo, kelio ar peties);
- sunku judėti.

Jei pastebėjote bet kurį iš šių simptomų:

➔ **pasakykite savo gydytojui.**

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta

nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Rukobia

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant kartono dėžutės ir buteliuko po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Rukobia sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra fostemsaviras. Kiekvienoje tabletėje yra fostemsaviro trometamino kiekis, kuris atitinka 600 mg fostemsaviro.
- Pagalbinės medžiagos yra hidroksipropilceliuliozė, hipromeliozė, bevandenis koloidinis silicio dioksidas, magnio stearatas, polivinilo alkoholis, titano dioksidas (E171), makrogolis 3350, talkas, geltonasis geležies oksidas (E172), raudonasis geležies oksidas (E172).

Rukobia išvaizda ir kiekis pakuotėje

Rukobia 600 mg pailginto atpalaidavimo tabletės yra smėlio spalvos, ovalo formos, abipus išgaubtos, maždaug 19 mm ilgio, 10 mm pločio ir 8 mm storio tabletės, kurių vienoje pusėje yra įspaustas kodas „SV 1V7“.

Kiekvienoje pakuotėje yra vienas arba trys buteliukai, kurių kiekviename yra 60 pailginto atpalaidavimo tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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
estonia@gsk.com

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

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

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

Hrvatska
ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

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

Ísland
Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

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: + 40800672524

Slovenija
ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m. {mėnesio} mėn.}.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

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