

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Rukobia 600 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje fostemsavir-trometamín, čo zodpovedá 600 mg fostemsaviru.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta s predĺženým uvoľňovaním

Béžové, bikonvexné, oválne tablety s dĺžkou približne 19 mm, šírkou 10 mm a hrúbkou 8 mm a s označením „SV 1V7“ na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Rukobia je indikovaná v kombinácii s inými antiretrovirotikami na liečbu dospelých s infekciou spôsobenou vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti typu 1 (*Human Immunodeficiency Virus type 1*, HIV-1) s mnohopočetnou liekovou rezistenciou, pre ktorých nie je inak možné zostaviť supresívny antivírusový režim (pozri časti 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Rukobiu majú predpisovať lekári, ktorí majú skúsenosti s liečbou infekcie HIV.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 600 mg fostemsaviru dvakrát denne.

Vynechané dávky

Ak pacient vynechá dávku fostemsaviru, má užiť vynechanú dávku hneď, ako si na ňu spomenie, pokiaľ sa neblíži čas užívania ďalšej dávky. V tomto prípade sa vynechaná dávka nemá užiť a má sa užiť až ďalšia dávka podľa zvyčajnej schémy. Pacient nemá užiť dvojnásobnú dávku, aby nahradil zabudnutú dávku.

Starší pacienti

Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo u pacientov podstupujúcich hemodialýzu nie je potrebná žiadna úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť fostemsaviru u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v časti 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Fostemsavir sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2). Tableta s predĺženým uvoľňovaním sa má užiť vcelku a zapiť vodou a nemá sa žuť, drviť ani deliť.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Súbežné podávanie so silnými induktormi CYP3A vrátane, ale nie výlučne: karbamazepínu, fenytoínu, mitotanu, enzalutamidu, rifampicínu a ľubovníka bodkovaného (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Imunoreštitučný zápalový syndróm (syndróm imunitnej obnovy)

U HIV-infikovaných pacientov so závažnou imunodeficienciou môže v čase začatia antiretrovírusovej liečby (*anti-retroviral therapy*, ART) vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne infekcie a spôsobiť závažné klinické stavy alebo zhoršenie príznakov. Takéto reakcie sa zvyčajne pozorovali počas niekoľkých prvých týždňov alebo mesiacov po začatí ART. Relevantnými príkladmi sú cytomegalovírusová retinitída, generalizované a/alebo fokálne mykobakteriálne infekcie a pneumónia spôsobená *Pneumocystis jirovecii* (predtým *P. carinii*). Akékoľvek zápalové príznaky sa musia bezodkladne zhodnotiť a v prípade potreby sa má začať liečba. V súvislosti s imunitnou obnovou bol hlásený aj výskyt autoimunitných porúch (ako napríklad Gravesova choroba, autoimunitná hepatitída, polymyozitída a Guillainov-Barrého syndróm); hlásený čas ich vzniku je však premenlivejší a tieto nežiaduce udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby a niekedy sa môžu prejavovať atypicky.

Predĺženie intervalu QTc

Preukázalo sa, že supratherapeutická dávka (c_{max} približne 4,2-násobne vyššia ako c_{max} dosiahnutá pri terapeutickej dávke) fostemsaviru významne predĺžila interval QTc na elektrokardiograme (pozri časť 5.1). Fostemsavir sa má používať s opatrnosťou u pacientov s predĺžením intervalu QT v anamnéze, keď sa podáva súbežne s liekom so známym rizikom vyvolania Torsade de Pointes (napr. s amiodarónom, dizopyramidom, ibutilidom, prokaínamidom, chinidínom alebo sotalolom), alebo u pacientov s klinicky významným už existujúcim srdcovým ochorením. Starší pacienti môžu byť citlivejší na predĺženie intervalu QT vyvolané liekmi.

Pacienti so súbežnou infekciou vírusom hepatitídy B alebo hepatitídy C

U pacientov so súbežnou infekciou vírusom hepatitídy B a/alebo C sa odporúča sledovanie biochemických parametrov funkcie pečene. Pacienti s chronickou hepatítidou B alebo C a liečení kombinovanou antiretrovírusovou liečbou majú zvýšené riziko vzniku závažných a potenciálne fatálnych hepatálnych nežiaducich reakcií. V prípade súbežnej antivírusovej liečby hepatitídy B alebo C sa oboznámte, prosím, s príslušnými informáciami o týchto liekoch.

Oportúnne infekcie

Pacientov treba upozorniť na to, že fostemsavir alebo akákoľvek iná antiretrovírusová liečba nevylicí infekciu HIV a že sa u nich naďalej môžu objavovať oportúnne infekcie a iné komplikácie

infekcie HIV. Pacienti preto musia zostať pod starostlivým klinickým dohľadom lekárov, ktorí majú skúsenosti s liečbou týchto ochorení súvisiacich s HIV.

Osteonekróza

Aj keď sa etiológia považuje za mnohofaktorovú (vrátane používania kortikosteroidov, bisfosfonátov, konzumácie alkoholu, závažnej imunosupresie, vyššieho indexu telesnej hmotnosti), boli hlásené prípady osteonekrózy u pacientov s pokročilým HIV ochorením a/alebo dlhodobou expozíciou kombinovanej antiretrovírusovej liečby (*combination antiretroviral therapy*, CART). Pacientom sa má odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak budú mať bolesť kĺbov, stuhnutosť kĺbov alebo ťažkosti s pohybom.

Obmedzený rozsah antivírusovej aktivity

Údaje získané v podmienkach *in vitro* naznačujú, že antivírusová aktivita temsaviru je obmedzená na kmene vírusu HIV-1 skupiny M. Rukobia sa nemá používať na liečbu infekcií spôsobených kmeňmi vírusu HIV-1 inými než zo skupiny M (pozri časť 5.1).

V rámci skupiny M vírusu HIV-1 je antivírusová aktivita značne znížená proti vírusu podtypu CRF01_AE. Dostupné údaje naznačujú, že tento podtyp má prirodzene sa vyskytujúcu rezistenciu na temsavir (pozri časť 5.1). Odporúča sa, aby sa Rukobia nepoužívala na liečbu infekcií spôsobených kmeňmi podtypu CRF01_AE skupiny M vírusu HIV-1.

Interakcie s inými liekmi

Súbežné podávanie fostemsaviru s elbasvirom/grazoprevirom sa neodporúča, pretože zvýšená koncentrácia grazopreviru môže zvýšiť riziko vzostupov hladiny ALT (pozri časť 4.5).

Odporúčajú sa úpravy dávky a/alebo opatrná titrácia dávky niektorých statínov, ktoré sú substrátmi OATP1B1/3 alebo BCRP (rosuvastatín, atorvastatín, pitavastatín, simvastatín a fluvastatín), keď sa podávajú súbežne s fostemsavirom (pozri časť 4.5).

Keď bol fostemsavir súbežne podávaný s perorálnymi kontraceptívami, temsavir zvýšil koncentráciu etinylestradiolu. U pacientok, ktoré užívajú fostemsavir, nemajú dávky podávané v rámci terapie na báze estrogénov vrátane perorálnych kontraceptív obsahovať viac ako 30 µg etinylestradiolu denne (pozri časť 4.5). Okrem toho sa odporúča opatrnosť, a to najmä u pacientok s ďalšími rizikovými faktormi vzniku tromboembolických príhod.

Keď sa fostemsavir podáva súbežne s tenofovir-afafenamidom (TAF), predpokladá sa, že temsavir zvýši plazmatickú koncentráciu TAF prostredníctvom inhibície OATP1B1/3 a/alebo BCRP. Odporúčaná dávka TAF je 10 mg, keď sa podáva súbežne s fostemsavirom (pozri časť 4.5).

4.5 Liekové a iné interakcie

Vplyv iných liekov na farmakokinetiku temsaviru

Temsavir je substrátom P-glykoproteínu (P-gp) a proteínu zodpovedného za rezistenciu pri rakovine prsníka (*breast cancer resistance protein*, BCRP), ale nie je substrátom transportérov organických aniónov (*organic anion transporters*) OATP1B1 alebo OATP1B3. Jeho biotransformácia na dva cirkulujúce metabolity BMS-646915 a BMS-930644 je sprostredkovaná neidentifikovanými esterázami (36,1 %) a enzýmom (CYP)3A4 cytochrómu P₄₅₀ (21,2 %), v uvedenom poradí.

Keď bol fostemsavir súbežne podávaný so silným induktorom CYP3A rifampicínom, pozorovalo sa významné zníženie plazmatickej koncentrácie temsaviru. K významným zníženiam plazmatickej koncentrácie temsaviru môže dôjsť aj vtedy, keď sa fostemsavir podáva súbežne s inými silnými induktormi CYP3A, čo môže viesť k strate virologickej odpovede (pozri časť 4.3).

Fostemsavir sa môže podávať súbežne so silnými inhibítormi CYP3A4, BCRP a/alebo P-gp (napr. s klaritromycínom, itrakonazolom, posakonazolom a vorikonazolom) bez úpravy dávky, a to na základe klinických štúdií liekových interakcií s kobicistátom a ritonavírom.

Vplyv temsaviru na farmakokinetiku iných liekov

V podmienkach *in vitro* temsavir inhiboval OATP1B1 ($IC_{50} = 32 \mu\text{mol/l}$) a OATP1B3 ($IC_{50} = 16 \mu\text{mol/l}$). Okrem toho, temsavir a jeho dva metabolity (BMS-646915 a BMS-930644) inhibovali BCRP ($IC_{50} = 12 \mu\text{mol/l}$, $IC_{50} = 35 \mu\text{mol/l}$ a $IC_{50} = 3,5$ až $6,3 \mu\text{mol/l}$, v uvedenom poradí). Na základe týchto údajov sa predpokladá, že temsavir ovplyvní farmakokinetiku liečiv, ktoré sú substrátmi OATP1B1/3 alebo BCRP (napr. rosuvastatín, atorvastatín, simvastatín, pitavastatín a fluvastatín). Pri niektorých statínoch sa preto odporúčajú úpravy dávky a/alebo opatrná titrácia dávky.

Tabuľka interakcií

V tabuľke 1 sú uvedené vybrané liekové interakcie. Odporúčania vychádzajú buď zo štúdií liekových interakcií, alebo z predpovedaných interakcií, a to na základe predpokladanej významnosti interakcie a potenciálu spôsobiť závažné nežiaduce udalosti alebo nedostatočnú účinnosť. (Skratky:

↑ = zvýšenie; ↓ = zníženie; ↔ = bez významnej zmeny; AUC = plocha pod časovou krivkou koncentrácie; c_{max} = maximálna pozorovaná koncentrácia, c_{t} = koncentrácia na konci dávkovacieho intervalu; * = porovnanie údajov zo štúdií s historickými farmakokinetickými údajmi).

Tabuľka 1: Interakcie

Súbežne podávaný liek podľa terapeutického oblasti	Vplyv na koncentráciu temsaviru alebo súbežne podávaného lieku	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
Antivirotiká proti HIV-1		
<i>Nukleozidový inhibítor reverznej transkriptázy</i>		
Efavirenz (EFV)	Temsavir ↓ (indukcia enzýmov CYP3A) ¹	Táto interakcia sa neskúmala. Predpokladá sa, že efavirenz zníži plazmatickú koncentráciu temsaviru. Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
Etravirín (ETR) bez potencovaných inhibítorov proteázy	Temsavir ↓ AUC ↓ 50 % c_{max} ↓ 48 % c_{t} ↓ 52 % (indukcia enzýmov CYP3A) ¹ ETR ↔	Etravirín znížil plazmatickú koncentráciu temsaviru. Nie je potrebná úprava dávky ani jedného z liekov.
Nevirapín (NVP)	Temsavir ↓ (indukcia enzýmov CYP3A) ¹	Táto interakcia sa neskúmala. Predpokladá sa, že nevirapín zníži plazmatickú koncentráciu temsaviru. Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
<i>Nukleozidový inhibítor reverznej transkriptázy</i>		
Tenofovir-dizoproxyl (TDF)	Temsavir ↔ AUC ↔ c_{max} ↓ 1 % c_{t} ↑ 13 % Tenofovir ↑ AUC ↑ 19 % c_{max} ↑ 18 % c_{t} ↑ 28 %	Nie je potrebná úprava dávky ani jedného z liekov.

Súbežne podávaný liek podľa terapeutickej oblasti	Vplyv na koncentráciu temsaviru alebo súbežne podávaného lieku	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
Tenofovir-alafenamid (TAF)	TAF ↑ (inhibícia OATP1B1/3 a/alebo BCRP)	Táto interakcia sa neskúmala. Predpokladá sa, že temsavir zvýši plazmatickú koncentráciu tenofovir-alafenamidu. Odporúčaná dávka TAF je 10 mg, keď sa podáva súbežne s fostemsavirom.
<i>Inhibitor proteázy</i>		
Atazanavir (ATV)/ritonavir (RTV)	Temsavir ↑ AUC ↑ 54 % c _{max} ↑ 68 % c _τ ↑ 57 % (inhibícia enzýmov CYP3A a P-gp) ¹ ATV ↔ RTV ↔	Atazanavir/ritonavir zvýšili koncentráciu temsaviru. Nie je potrebná úprava dávky ani jedného z liekov.
Darunavir (DRV)/kobicistát	Temsavir ↑ AUC ↑ 97 % c _{max} ↑ 79 % c _τ ↑ 124 % (inhibícia enzýmov CYP3A, P-gp a/alebo BCRP) ¹	Darunavir/kobicistát zvýšili plazmatickú koncentráciu temsaviru. Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
Darunavir (DRV)/ritonavir	Temsavir ↑ AUC ↑ 63 % c _{max} ↑ 52 % c _τ ↑ 88 % (inhibícia enzýmov CYP3A a P-gp) ¹ DRV ↔ AUC ↓ 6 % c _{max} ↓ 2 % c _τ ↓ 5 % RTV ↔ AUC ↑ 15 % c _{max} ↔ c _τ ↑ 19 %	Darunavir/ritonavir zvýšili plazmatickú koncentráciu temsaviru. Pri súbežnom podávaní nie je potrebná úprava dávky niektorého z liekov.
Darunavir (DRV)/ritonavir + etravirín	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 %	Darunavir/ritonavir podávané súbežne s etravirínom zvýšili plazmatickú koncentráciu temsaviru. Pri súbežnom podávaní nie je potrebná úprava dávky niektorého z liekov.

Súbežne podávaný liek podľa terapeutick ^{ej} oblasti	Vplyv na koncentráciu temsaviru alebo súbežne podávaného lieku	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
	Etravirín ↔ AUC ↑ 28 c _{max} ↑ 18 % cτ ↑ 28 %	
<i>Farmakokinetický zosilňovač</i>		
Kobicistát (COBI)	Temsavir ↑ AUC ↑ 93 % c _{max} ↑ 71 % cτ ↑ 136 % (inhibícia enzýmov CYP3A, P-gp a/alebo BCRP) ¹	Kobicistát zvýšil plazmatickú koncentráciu temsaviru. Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
Ritonavir	Temsavir ↑ AUC ↑ 45 % c _{max} ↑ 53 % cτ ↑ 44 % (inhibícia CYP3A a P-gp) ¹ RTV ↔	Ritonavir zvýšil plazmatickú koncentráciu temsaviru. Nie je potrebná úprava dávky ani jedného z liekov.
<i>Iné</i>		
Maravirok (MVC)	Temsavir ↔ c _{max} ↑ 13 % AUC ↑ 10 % cτ ↓ 10 % MVC ↔ AUC ↑ 25 % c _{max} ↑ 1 % cτ ↑ 37 %	Nie je potrebná úprava dávky ani jedného z liekov.
Raltegravir (RAL)	Temsavir ↔* RAL ↔*	Nie je potrebná úprava dávky ani jedného z liekov.
Iné lieky		
Buprenorfin/naloxón	Buprenorfin ↔ AUC ↑ 30 % c _{max} ↑ 24 % Norbuprenorfin ↔ AUC ↑ 39 % c _{max} ↑ 24 %	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
Metadón	Metadón ↔ R-metadón AUC ↑ 13 % c _{max} ↑ 15 % S-metadón AUC ↑ 15 % c _{max} ↑ 15 %	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Súbežne podávaný liek podľa terapeutick ^{ej} oblasti	Vplyv na koncentráciu temsaviru alebo súbežne podávaného lieku	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
Antagonisty H ₂ -receptorov: famotidín	Temsavir ↔ AUC ↑ 4 % c _{max} ↑ 1 % cτ ↓ 10 %	Pri podávaní v kombinácii s liekmi, ktoré zvyšujú pH žalúdka, nie je potrebná žiadna úprava dávky.
Perorálne kontraceptíva: etinylestradiol (EE)	EE ↑ AUC ↑ 39 % c _{max} ↑ 40 % (inhibícia enzýmov CYP a/alebo BCRP) ¹	Dávka EE nemá prekročiť 30 µg denne. Odporúča sa opatrnosť, a to najmä u pacientok s ďalšími rizikovými faktormi vzniku tromboembolických príhod (pozri časť 4.4).
Noretindrón-acetát (NE)	NE ↔ AUC ↑ 8 % c _{max} ↑ 8 %	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
Rifabutín	Temsavir ↓ AUC ↓ 30 % c _{max} ↓ 27 % cτ ↓ 41 % (indukcia enzýmov CYP3A) ¹	Rifabutín znížil plazmatickú koncentráciu temsaviru. Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
Rifabutín + ritonavir	Temsavir ↑ AUC ↑ 66 % c _{max} ↑ 50 % cτ ↑ 158 %	Rifabutín podávaný súbežne s ritonavírom zvýšil plazmatickú koncentráciu temsaviru. Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
Rifampicín	Temsavir ↓ AUC ↓ 82 % c _{max} ↓ 76 % (indukcia enzýmov CYP3A)	Súbežné podávanie rifampicínu môže viesť k strate virologickej odpovede na fostemsavir v dôsledku významného zníženia plazmatickej koncentrácie temsaviru spôsobeného silnou indukciou CYP3A4. Preto je súbežné použitie fostemsaviru a rifampicínu kontraindikované. I keď sa to neskúmalo, súbežné použitie fostemsaviru a iných silných induktorov CYP3A4 je kontraindikované (pozri časť 4.3).
Inhibítory HMG CO-A reductázy: rosuvastatín atorvastatín pitavastatín fluvastatín simvastatín	Rosuvastatín ↑ AUC ↑ 69 % c _{max} ↑ 78% (inhibícia OATP1B1/3 a/alebo BCRP)	Súbežné podávanie fostemsaviru zvyšuje plazmatickú koncentráciu rosuvastatínu, čo je spôsobené inhibíciou OATP1B1/3 a/alebo BCRP temsavirom. Preto sa má použiť najnižšia možná začiatočná dávka rosuvastatínu za pozorného sledovania. Má sa použiť najnižšia možná začiatočná dávka iných statínov, ktoré sú substrátmi OATP1B1/3 a/alebo BCRP, za pozorného sledovania výskytu nežiaducich reakcií súvisiacich s inhibítormi HMG-CoA

Súbežne podávaný liek podľa terapeutickej oblasti	Vplyv na koncentráciu temsaviru alebo súbežne podávaného lieku	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
pravastatín	Pravastatin ↑	reduktázy, hoci sa táto interakcia neskúmala. I keď sa to neskúmalo, klinicky významné zvýšenia plazmatickej koncentrácie pravastatínu sa nepredpokladajú, pretože nie je substrátom BCRP. Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
Priamo pôsobiace antivirotiká proti vírusu hepatitídy C (<i>Hepatitis C virus Direct-Acting Antivirals</i> , HCV DAA): elbasvir/grazoprevir	Grazoprevir ↑ (inhibícia OATP1B1/3)	Táto interakcia sa neskúmala. Temsavir môže zvýšiť plazmatickú koncentráciu grazopreviru v klinicky významnej miere, čo je spôsobené inhibíciou OATP1B1/3 temsavirom. Súbežné podávanie fostemsaviru s elbasvirom/grazoprevirom sa neodporúča, pretože zvýšená koncentrácia grazopreviru môže zvýšiť riziko vzostupov hladiny ALT.
sofosbuvir ledipasvir velpatasvir voxilaprevir ombitasvir paritaprevir dasabuvir glekaprevir pibrentasvir daklatasvir	HCV-DAA ↑	I keď sa to neskúmalo, temsavir môže zvýšiť plazmatické koncentrácie iných HCV DAA. Nie je potrebná žiadna úprava dávky.

¹Potenciálny (potenciálne) mechanizmus (mechanizmy) liekových interakcií

Lieky, ktoré predlžujú interval QT

K dispozícii nie sú informácie o možnosti farmakodynamickej interakcie medzi fostemsavirom a liekmi, ktoré predlžujú interval QTc na EKG. Avšak na základe štúdie u zdravých osôb, v ktorej supratherapeutická dávka fostemsaviru predĺžila interval QTc, sa má fostemsavir používať s opatrnosťou, keď sa podáva súbežne s liekom so známym rizikom vyvolania Torsade de Pointes (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov (menej ako 300 ukončených gravidít) o použití fostemsaviru u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity pri hladinách expozície temsaviru dosiahnutých v rozmedzí odporúčanej dávky pre ľudí (*recommended human dose*, RHD) (pozri časť 5.3). U breživých potkanov fostemsavir a/alebo jeho metabolity prechádzali placentou a boli distribuované do všetkých tkanív plodu.

Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu Rukobie počas gravidity.

Dojčenie

Odporúča sa, aby ženy žijúce s HIV svoje deti nedojčili, aby sa zabránilo prenosu HIV.

Nie je známe, či sa fostemsavir/temsavir vylučujú do ľudského mlieka. Dostupné toxikokinetické údaje získané u potkanov v období laktácie ukázali vylučovanie fostemsaviru/temsaviru do mlieka (pozri časť 5.3).

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o vplyve fostemsaviru na fertilitu mužov alebo žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali žiadny vplyv fostemsaviru na samčiu alebo samičiu fertilitu pri klinicky významných dávkach (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Fostemsavir má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacientov treba informovať, že počas liečby fostemsavirom boli hlásené bolesti hlavy, závraty a somnolencia (pozri časť 4.8). Pri posudzovaní schopnosti pacienta viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje treba mať na pamäti klinický stav pacienta a profil nežiaducich reakcií na fostemsavir.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najzávažnejšou nežiaducou reakciou bol imunoreštitučný zápalový syndróm (pozri časť 4.4). Najčastejšie pozorované nežiaduce reakcie boli hnačka (24 %), bolesť hlavy (17 %), nauzea (15 %), vyrážka (12 %), bolesť brucha (12 %) a vracanie (11 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie, ktoré sa zistili v klinických skúšaníach, sú uvedené v tabuľke 2 podľa telesného systému, triedy orgánov a frekvencie. Frekvencie sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$).

Tabuľka 2: Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Trieda orgánových systémov	Frekvencia¹	Nežiaduce reakcie
Poruchy imunitného systému	Časté	Imunoreštitučný zápalový syndróm ² (pozri časť 4.4)
Psychické poruchy	Časté	Insomnia
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	Bolesť hlavy
	Časté	Závraty, somnolencia, dysgeúzia
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Časté	Predĺžený interval QT na elektrokardiograme (pozri časť 4.4)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Hnačka, nauzea, bolesť brucha ³ , vracanie
	Časté	Dyspepsia, flatulencia

Trieda orgánových systémov	Frekvencia¹	Nežiaduce reakcie
Poruchy pečene a žlčových ciest	Časté	Zvýšené hladiny transamináz ⁴
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté	Vyrážka ⁵
	Časté	Pruritus ⁶
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté	Myalgia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	Únava
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté	Zvýšená hladina kreatinínu v krvi, zvýšená hladina kreatínfosfokinázy v krvi

¹ Vypočítaná na základe údajov o bezpečnosti liečby získaných od 570 osôb (n = 370 zo štúdie fázy III [BRIGHT] po 144 týždňoch a n = 200 zo štúdie fázy IIb s priemerným trvaním 174 týždňov).

² Zahŕňa imunoreštitučnú zápalovú odpoveď v centrálnom nervovom systéme a imunoreštitučný zápalový syndróm.

³ Zahŕňa brušný diskomfort, bolesť brucha a bolesť v hornej časti brucha.

⁴ Zahŕňa zvýšenia hladín ALT, AST, pečenej enzýmov a transamináz.

⁵ Zahŕňa vyrážku, erytematóznu vyrážku, generalizovanú vyrážku, makulárnu vyrážku, makulo-papulóznu vyrážku, papulóznu vyrážku, pruritickú vyrážku a vezikulárnu vyrážku.

⁶ Zahŕňa pruritus a generalizovaný pruritus.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Zmeny v laboratórnych biochemických parametroch

Po liečbe fostemsavirom boli pozorované zvýšenia hladiny kreatínfosfokinázy (CPK), ktoré boli väčšinou mierne alebo stredne závažné. Tieto zmeny boli zriedkavo spájané s muskuloskeletálnymi ťažkosťami a nepovažujú sa za klinicky významné.

Klinicky významné zvýšenia hladiny sérového kreatinínu sa vyskytli predovšetkým u pacientov s identifikovateľnými rizikovými faktormi zníženej funkcie obličiek, ktoré zahŕňali už existujúce ochorenie obličiek v anamnéze a/alebo súbežné užívanie liekov, o ktorých je známe, že spôsobujú zvýšenia hladiny kreatinínu. Kauzálna súvislosť medzi fostemsavirom a vzostupom hladiny sérového kreatinínu nebola stanovená.

Asymptomatické vzostupy hladín kreatinínu, kreatínfosfokinázy a pečenej enzýmov boli prevažne 1. alebo 2. stupňa závažnosti a nevyžadovali prerušenie liečby.

Po liečbe fostemsavirom boli pozorované zvýšenia hladiny priameho (konjugovaného) bilirubínu. Klinicky významné prípady boli menej časté a ich interpretáciu sťažovala prítomnosť interkurentných (pridružených) závažných nežiaducich udalostí, ktoré nesúviseli s podávaním skúšaného lieku (napr. sepsa, cholangiokarcinóm alebo iné komplikácie súbežnej infekcie vírusom hepatitídy). Vo zvyšných hláseniach boli vzostupy hladiny priameho bilirubínu (bez klinických príznakov žltacky) zvyčajne prechodné, vyskytli sa bez súčasného zvýšenia hladín pečenej transamináz a odzneli počas pokračujúcej liečby fostemsavirom.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

K dispozícii nie je špecifická liečba predávkovania fostemsavirom. V prípade predávkovania sa odporúča sledovať u pacienta výskyt akýchkoľvek prejavov alebo príznakov nežiaducich reakcií a podať mu vhodnú symptomatickú liečbu. Podľa potreby sa majú prijať štandardné podporné opatrenia vrátane monitorovania vitálnych funkcií ako aj sledovania klinického stavu pacienta. Keďže temsavir sa vo vysokej miere viaže na plazmatické bielkoviny, nie je pravdepodobné, že sa z organizmu efektívne odstráni dialýzou.

Ďalšia liečba sa má riadiť klinickým stavom alebo odporúčaniami národného toxikologického centra, ak sú k dispozícii.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotiká na systémové použitie, iné antivirotiká.
ATC kód: J05AX29.

Mechanizmus účinku

Fostemsavir je prekurzor liečiva („prodrug“) bez významnej antivírusovej aktivity, ktorý sa hydrolyzuje na účinnú látku temsavir po odštiepení fosfonooxymetylovej skupiny *in vivo* (pozri časť 5.2). Temsavir sa viaže priamo na podjednotku gp120 v glykoproteíne gp160 v obale vírusu HIV-1 a selektívne inhibuje interakciu medzi vírusom a receptorom CD4 na povrchu buniek, a tým bráni vstupu vírusu do hostiteľských buniek a ich infikovaniu.

Farmakodynamické účinky

Antivírusová aktivita v bunkovej kultúre

Temsavir vykazoval variabilnú aktivitu naprieč podtypmi HIV-1. Hodnota IC_{50} temsaviru bola v rozmedzí od 0,01 do $> 2\,000$ nmol/l proti klinickým izolátom podtypov A, B, B', C, D, F, G a CRF01_AE v mononukleárných bunkách periférnej krvi (*peripheral blood mononuclear cells*, PBMC). Temsavir nebol účinný proti HIV-2. Z dôvodu vysokej frekvencie výskytu polymorfizmu S375H (98 %) a S375M/M426L/M434I (100 %) temsavir nie je účinný proti skupine O a skupine N (pozri časť 4.4).

Priemerná hodnota IC_{50} bola 1,73 nmol/l (rozmedzie od 0,018 do $> 5\,000$ nmol/l) proti skupine 1 337 klinických izolátov testovaných testom *PhenoSense Entry*. Testované izoláty zahŕňali podtyp B (n = 881), C (n = 156), F1 (n = 48), A (n = 43), BF1 (n = 29), BF (n = 19), A1 (n = 17) a CRF01_AE (n = 5). Podtyp CRF01_AE bol spájaný s vyššími hodnotami IC_{50} (5/5 izolátov s hodnotami IC_{50} temsaviru > 100 nmol/l). Na základe dostupných údajov sa podtyp CRF01_AE považuje za prirodzene rezistentný na temsavir z dôvodu prítomnosti polymorfizmov na pozíciách S375H a M475I (pozri nižšie).

Antivírusová aktivita v kombinácii s inými antivirotikami

V testoch vykonaných v podmienkach *in vitro* sa nepozoroval žiadny antagonizmus medzi temsavirom a abakavirom, didanozínom, emtricitabínom, lamivudínom, stavudínom, tenofovir-dizoproxydom, zidovudínom, efavirenzom, nevirapínom, atazanavirom, indinavirom, lopinavirom, ritonavírom, sakvinavirom, enfuvirtidom, maravirokom, ibalizumabom, delavirdínom, rilpivirínom, darunavirom, dolutegravirom alebo raltegravirom. Okrem toho, antivirotiká bez inherentnej aktivity proti HIV (entekavir, ribavirín) nemajú žiadny pozorovateľný vplyv na aktivitu temsaviru.

Rezistencia v podmienkach in vitro

Sériové pasážovanie laboratórnych kmeňov LAI, NL₄₋₃ alebo Bal pri zvyšujúcich sa koncentráciách temsaviru (TMR) počas 14 až 49 dní viedlo k substitúciám v gp120 na pozíciách L116, A204, M426,

M434 a M475. Skúmané boli fenotypy rekombinantných vírusov (vytvorených za použitia kmeňa LAI), ktoré obsahovali substitúcie vyselektované pri prítomnosti TMR. Okrem toho boli hodnotené fenotypy vírusov so substitúciami na pozícii S375, ktoré boli identifikované vo vzorkách získaných pred liečbou v klinických štúdiách s fostemsavirom. Fenotypy vírusov, ktoré sa považujú za klinicky významné, sú uvedené v nasledujúcej tabuľke (tabuľka 3).

Tabuľka 3: Fenotypy rekombinantných vírusov (vytvorených za použitia kmeňa LAI), ktoré obsahovali klinicky významné substitúcie v gp120

Substitúcie	Násobná zmena hodnoty EC ₅₀ v porovnaní s divokým typom vírusu	Frekvencia výskytu v databáze LANL aktualizovanej v roku 2018 %
Divoký typ vírusu	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

Poznámka: Fenotypy vírusov so substitúciami na pozíciách L116 a A204 boli z tabuľky vylúčené, pretože sa nepovažujú za klinicky významné.

Temsavir bol účinný aj proti laboratórne vytvoreným vírusom nezávislým od CD4.

Skrížená rezistencia

Nepreukázala sa skrížená rezistencia na zástupcov z iných antiretrovirotických (ARV) skupín. Temsavir si zachoval účinnosť divokého typu proti vírusom rezistentným na inhibítory integrázy (*integrase strand transfer inhibitor* [inhibitor schopnosti HIV-1 integrázy integrovať vlákna], INSTI) raltegravir; na nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy (*non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors*, NNRTI) rilpivirín a efavirenz; na nukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy (*nucleoside reverse transcriptase inhibitors*, NRTI) abakavir, lamivudín, tenofovir, zidovudín a na inhibítory proteázy (*protease inhibitors*, PI) atazanavir a darunavir.

Okrem toho, abakavir, tenofovir, efavirenz, rilpivirín, atazanavir, darunavir a raltegravir si zachovali účinnosť proti mutantným vírusom vytvoreným miestne cielenou mutagénou so zníženou citlivosťou na temsavir (S375M, M426L alebo M426L plus M475I).

Nebola pozorovaná skrížená rezistencia medzi temsavirom a maravírom alebo enfuvirtidom.

Temsavir bol účinný proti vírusom rezistentným na enfuvirtid. Niektoré CCR5-tropné vírusy, rezistentné na maravírok, preukázali zníženú citlivosť na temsavir, avšak nebola zistená absolútna korelácia medzi rezistenciou na maravírok a zníženou citlivosťou na temsavir. Maravírok a enfuvirtid si zachovali účinnosť proti klinickým obalovým glykoproteínom v štúdii fázy IIa (206267), ktoré mali zníženú citlivosť na temsavir a obsahovali substitúcie S375H, M426L alebo M426L plus M475I.

Temsavir bol účinný proti niekoľkým vírusom rezistentným na ibalizumab. Ibalizumab si zachoval účinnosť proti mutantným vírusom vytvoreným miestne cielenou mutagénou so zníženou citlivosťou na temsavir (S375M, M426L alebo M426L plus M475I). V BRIGHTE bola identifikovaná zriedkavá substitúcia na HIV-1 gp120 E202 vznikajúca až v priebehu liečby, ktorá môže znižovať

citlivosť na temsavir a v závislosti od sekvenčného kontextu obalového glykoproteínu môže tiež znížiť citlivosť na ibalizumab.

Virologická odpoveď na 8. deň podľa genotypu a fenotypu v štúdiu BRIGHT

Vplyv polymorfizmov súvisiacich s rezistenciou (*resistance-associated polymorphisms*, RAP) prítomných v gp120 na odpoveď na funkčnú monoterapiu fostemsavirom na 8. deň bol hodnotený v štúdiu fázy III (BRIGHT [205888]) u dospelých osôb po intenzívnej predchádzajúcej liečbe. Prítomnosť RAP v gp120 na kľúčových pozíciách S375, M426, M434 alebo M475 bola spájaná s nižším celkovým poklesom HIV-1 RNA a nižším počtom osôb, ktoré dosiahli pokles HIV-1 RNA o $> 0,5 \log_{10}$, v porovnaní s osobami, u ktorých neboli prítomné zmeny na uvedených pozíciách (tabuľka 4).

Násobná zmena citlivosti na temsavir zistená u izolátov od týchto osôb v čase skrínungu bola vysoko premenlivá a pohybovala sa v rozmedzí od 0,06 do 6 651. Vplyv fenotypu (v zmysle citlivosti na fostemsavir) zisteného v čase skrínungu na odpoveď definovanú poklesom o $> 0,5 \log_{10}$ na 8. deň bol hodnotený v ITT-E populácii (*Intent To Treat-Exposed* [ITT-E] populácia = všetci randomizovaní pacienti, ktorí boli vystavení skúšanej liečbe) (tabuľka 5). Hoci sa zdá, že pri vyšších hodnotách IC_{50} TMR je trend k zníženej klinickej odpovedi, táto východisková premenná (t. j. prítomná pred začiatkom skúšanej liečby) nedokáže spoľahlivo predpovedať výsledky účinnosti v populácii, v ktorej je zamýšľané použitie lieku.

Tabuľka 4: Kategória virologickej odpovede na 8. deň (randomizovaná kohorta) podľa prítomnosti polymorfizmov súvisiacich s rezistenciou (*resistance-associated polymorphisms*, RAP) v gp120 pred začiatkom skúšanej liečby - ITT-E populácia

	n	Randomizovaná kohorta s FTR 600 mg dvakrát denne (N = 203) n (%)			
		Kategória odpovede ^a			Chýbajúci údaj ^b
		$> 1,0 \log_{10}$	$> 0,5 \text{ až } \leq 1,0 \log_{10}$	$\leq 0,5 \log_{10}$	
n	203	93	38	64	8
Pacienti s dostupnými údajmi zo sekvenovania	194				
Žiadne RAP v gp120 (na vopred definovaných pozíciách)	106	54 (51)	25 (24)	24 (23)	3 (3)
Vopred definované RAP v gp120 (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)
S275H	1	0	0	1 (100)	0
S375M	5	1 (20)	0	4 (80)	0
S375N	22	10 (45)	3 (14)	3 (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 RAP v gp120	80	31 (39)	12 (15)	34 (43)	3 (4)
2 RAP v gp120	8	5 (63)	0	3 (38)	0

	n	Randomizovaná kohorta s FTR 600 mg dvakrát denne (N = 203) n (%)			
		Kategória odpovede ^a			Chýbajúci údaj ^b
		> 1,0 log ₁₀	> 0,5 až ≤ 1,0 log ₁₀	≤ 0,5 log ₁₀	

^a Zmena HIV-1 RNA (log₁₀ kópií/ml) na 8. deň oproti 1. dňu, n (%)

^b Osoby, u ktorých nebolo možné hodnotiť kategóriu virologickej odpovede z dôvodu chýbajúcich údajov o HIV-1 RNA pre 1. deň alebo 8. deň, n (%)

Poznámka: S375Y nebola zahrnutá do zoznamu substitúcií vopred definovaných pre analýzu v štúdiu fázy III, hoci následne bola identifikovaná ako nový polymorfizmus a preukázalo sa, že v podmienkach *in vitro* značne znižuje citlivosť obalových glykoproteínov (kmeňa LAI) na TMR.

RAP = polymorfizmy súvisiace s rezistenciou (*resistance-associated polymorphisms*)

Tabuľka 5: Kategória virologickej odpovede na 8. deň (randomizovaná kohorta) podľa fenotypu pred začiatkom skúšanej liečby - ITT-E populácia

Kategória východiskovej násobnej zmeny IC ₅₀ temsaviru	Virologická odpoveď na 8. deň (pokles HIV-1 RNA o > 0,5 log ₁₀ od 1. dňa do 8. dňa) n = 203
Hodnota FC IC ₅₀ nebola nahlásená	5/9 (56 %)
0 – 3	96/138 (70 %)
> 3 – 10	11/13 (85 %)
> 10 – 200	12/23 (52 %)
> 200	7/20 (35 %)

Antivírusová aktivita proti podtypu AE

V rámci skupiny M vírusu HIV-1 vykazoval temsavir značne zníženú antivírusovú aktivitu proti izolátom podtypu AE. Rukobiu sa neodporúča používať na liečbu infekcií spôsobených kmeňmi podtypu CRF01_AE skupiny M vírusu HIV-1. Genotypizácia vírusov podtypu AE identifikovala polymorfizmy na pozíciách aminokyselín S375H a M475I v gp120, ktoré boli spájané so zníženou citlivosťou na fostemsavir. Podtyp AE je prevládajúcim podtypom v juhovýchodnej Ázii, ale inde sa nevyskytuje často.

Dve osoby v randomizovanej kohorte mali v čase skrínungu vírus podtypu AE. U jednej osoby (násobná zmena EC₅₀ > 4 747-násobok a substitúcie v gp120 na pozíciách S375H a M475I pred začiatkom skúšanej liečby) sa nedosiahla odpoveď na liečbu fostemsavirom na 8. deň. Druhá osoba (násobná zmena EC₅₀ rovná 298-násobku a substitúcia v gp120 na pozícii S375N pred začiatkom skúšanej liečby) dostávala placebo počas funkčnej monoterapie. Obe osoby mali HIV RNA < 40 kópií/ml v 96. týždni počas liečby fostemsavirom plus OBT, ktorá zahŕňala dolutegravir.

Vznik rezistencie v podmienkach in vivo

Percento osôb, u ktorých došlo k virologickému zlyhaniu až do analýzy vykonanej v 96. týždni, bolo 25 % (69/272) v randomizovanej kohorte (tabuľka 6). Celkovo 50 % (26/52) hodnotiteľných osôb s virologickým zlyhaním v randomizovanej kohorte malo vírus s genotypovými substitúciami, ktoré vznikli počas liečby, v gp120 na 4 kľúčových pozíciách (S375, M426, M434 a M475).

U randomizovaných hodnotiteľných osôb bol medián násobnej zmeny EC₅₀ temsaviru v čase zlyhania liečby pri izolátoch s novovzniknutými substitúciami v gp120 na pozíciách 375, 426, 434 alebo 475 (n = 26) 1 775-násobok v porovnaní s 3-násobkom pri izolátoch bez novovzniknutých substitúcií v gp120 na uvedených pozíciách (n = 26).

Z 25 hodnotiteľných osôb v randomizovanej kohorte, u ktorých došlo k virologickému zlyhaniu a u ktorých sa zistili novovzniknuté substitúcie S375N a M426L a (menej často) S375H/M, M434I

a M475I, malo 88 % (22/25) pomer hodnôt násobnej zmeny (*fold change*, FC) IC₅₀ temsaviru > 3-násobok (pomer hodnôt FC je hodnota FC IC₅₀ temsaviru počas liečby v porovnaní s východiskovou hodnotou).

Celkovo 21/69 (30 %) pacientov s virologickým zlyhaním v randomizovanej kohorte malo vírusové izoláty s genotypovou alebo fenotypovou rezistenciou na aspoň jeden liek v OBT v čase skrínungu a 48 % (31/64) pacientov s virologickým zlyhaním, u ktorých boli dostupné údaje počas skúšanej liečby, malo vírusové izoláty s novovzniknutou rezistenciou na aspoň jeden liek v OBT.

V nerandomizovanej kohorte došlo k virologickému zlyhaniu u 51 % (50/99) pacientov až do 96. týždňa (tabuľka 6). Kým percentuálny podiel vírusov so substitúciami súvisiacimi s rezistenciou v gp120 zistenými v čase skrínungu bol medzi pacientmi v randomizovanej a nerandomizovanej kohorte podobný, percentuálny podiel vírusových izolátov s novovzniknutými substitúciami súvisiacimi s rezistenciou v gp120 zistenými v čase zlyhania liečby bol vyšší u nerandomizovaných pacientov (75 % vs 50 %). U nerandomizovaných hodnotiteľných osôb bol medián násobnej zmeny EC₅₀ v čase zlyhania liečby pri izolátoch s novovzniknutými substitúciami na pozíciách 375, 426, 434 alebo 475 (n = 33) 4 216-násobok v porovnaní so 402-násobkom pri izolátoch bez substitúcií na uvedených pozíciách (n = 11).

Z 32 hodnotiteľných osôb v nerandomizovanej kohorte, u ktorých došlo k virologickému zlyhaniu a u ktorých sa zistili novovzniknuté substitúcie S375N a M426L a (menej často) S375H/M, M434I a M475I, malo 91 % (29/32) pomer FC IC₅₀ temsaviru > 3-násobok.

Celkovo 45/50 (90 %) pacientov s virologickým zlyhaním v nerandomizovanej kohorte malo vírus s genotypovou alebo fenotypovou rezistenciou na aspoň jeden liek v OBT v čase skrínungu a 55 % (27/49) pacientov s virologickým zlyhaním, u ktorých boli dostupné údaje počas skúšanej liečby, malo vírusové izoláty s novovzniknutou rezistenciou na aspoň jeden liek v OBT.

Tabuľka 6: Pacienti s virologickým zlyhaním v klinickom skúšaní BRIGHT

	Celková randomizovaná kohorta	Celková nerandomizovaná kohorta
Počet pacientov s virologickým zlyhaním	69/272 (25 %)	50/99 (51 %)
Pacienti s virologickým zlyhaním a s dostupnými údajmi týkajúcimi sa gp120 pred začiatkom skúšanej liečby	68/272 (25 %)	48/99 (48 %)
Pacienti s EN RAP pred začiatkom skúšanej liečby	42/68 (62 %)	26/48 (54 %)
Pacienti s virologickým zlyhaním a s údajmi týkajúcimi sa gp120 počas skúšanej liečby	52	44
Pacienti s akýmkoľvek novovzniknutým EN RAS ^a	26/52 (50 %)	33/44 (75 %)
Pacienti s novovzniknutým EN RAS ^b	25/52 (48 %)	32/44 (73 %)
S375H	1/52 (2 %)	2/44 (5 %)
S375M	1/52 (2 %)	3/44 (7 %)
S375N	13/52 (25 %)	17/44 (39 %)
M426L	17/52 (33 %)	21/44 (48 %)
M434I	5/52 (10 %)	4/44 (9 %)
M475I	6/52 (12 %)	5/44 (11 %)
Pacienti s EN RAS a s pomerom hodnôt násobnej zmeny IC ₅₀ > 3-násobok ^{b,c}	22/52 (42 %)	29/44 (66 %)
Pacienti bez EN RAS a s pomerom hodnôt násobnej zmeny IC ₅₀ > 3-násobok ^c	3/52 (6 %)	2/44 (5 %)

EN RAP = polymorfizmy súvisiace s rezistenciou prítomné v obalových glykoproteínoch (*envelope resistance-associated polymorphisms*); EN RAS = substitúcie súvisiace s rezistenciou prítomné v obalových glykoproteínoch (*envelope resistance-associated substitutions*).

^a Substitúcie na pozíciách: S375, M426, M434, M475.

^b Substitúcie: S375H, S375M, S375N, M426L, M434I, M475I.

^c Pomer hodnôt násobnej zmeny IC_{50} temsaviru > 3-násobok prekračuje rámec zvyčajnej variability pozorovanej v teste *PhenoSense Entry*.

Účinky na elektrokardiogram

V randomizovanej, placebom a aktívnym komparátorom kontrolovanej, dvojito zaslepenej štúdií so skríženým dizajnom („cross-over“), ktorá skúmala vplyv liečby na interval QT („thorough QT study“), bolo 60 zdravým osobám perorálne podávané placebo, fostemsavir 1 200 mg jedenkrát denne, fostemsavir 2 400 mg dvakrát denne a moxifloxacin 400 mg (aktívny komparátor) v náhodnom poradí. Fostemsavir podávaný v dávke 1 200 mg jedenkrát denne nemal klinicky významný vplyv na interval QTc, pretože maximálna priemerná časovo zhodná (horná hranica 2-stranného 90 % intervalu spoľahlivosti) zmena hodnoty intervalu QTc (interval QT korigovaný podľa metódy Fridericia, QTcF), upravená vzhľadom na placebo, v porovnaní s východiskovou hodnotou bola 4,3 (6,3) milisekundy (čo je pod klinicky významnou hraničnou hodnotou 10 milisekúnd). Avšak fostemsavir podávaný v dávke 2 400 mg dvakrát denne počas 7 dní bol spájaný s klinicky významným predĺžením intervalu QTc, pretože maximálna časovo zhodná (horná hranica 2-stranného 90 % intervalu spoľahlivosti) zmena hodnoty intervalu QTcF, upravená vzhľadom na placebo, v porovnaní s východiskovou hodnotou bola 11,2 (13,3) milisekundy. Podávanie fostemsaviru v dávke 600 mg dvakrát denne po dosiahnutí rovnovážneho stavu viedlo k priemernej c_{max} temsaviru, ktorá bola približne 4,2-násobne nižšia ako koncentrácia temsaviru, pri ktorej sa predpokladá zvýšenie intervalu QTcF o 10 milisekúnd (pozri časť 4.4).

Klinická účinnosť

Účinnosť fostemsaviru u HIV-infikovaných dospelých osôb po intenzívnej predchádzajúcej liečbe je založená na údajoch z čiastočne randomizovaného, medzinárodného, dvojito zaslepeného, placebom kontrolovaného klinického skúšania fázy III, BRIGHTE (205888), ktoré sa uskutočnilo u 371 dospelých osôb infikovaných HIV-1, ktoré boli po intenzívnej predchádzajúcej liečbe a mali rezistenciu na lieky z viacerých liekových skupín. Požadovalo sa, aby pri zaradení do štúdie mali všetky osoby vírusovú záťaž vyššiu alebo rovnú 400 kópiám/ml a aby boli pre ne vhodné ≤ 2 skupiny antiretrovirov z dôvodu rezistencie, intolerancie, kontraindikácie alebo iných obáv súvisiacich s bezpečnosťou liečby.

V čase skríningu bolo pre osoby z randomizovanej kohorty dostupné aspoň jedno, ale nie viac ako dve plne účinné antiretrovirová (ARV), ktoré mohli byť skombinované do účinného základného režimu. 272 osôb dostávalo zaslepenú („blinded“) liečbu buď fostemsavirom v dávke 600 mg dvakrát denne ($n = 203$), alebo placebom ($n = 69$), navyše k ich vtedajšiemu zlyhávajúcemu režimu, počas 8 dní funkčnej monoterapie. Po 8. dni dostávali randomizované osoby otvorenú („open-label“) liečbu fostemsavirom v dávke 600 mg dvakrát denne plus optimalizovanú základnú liečbu (*optimised background therapy*, OBT). Randomizovaná kohorta poskytuje primárne dôkazy o účinnosti fostemsaviru.

V rámci nerandomizovanej kohorty dostávalo 99 osôb, pre ktoré v čase skríningu neboli dostupné žiadne plne účinné, schválené ARV, otvorenú liečbu fostemsavirom v dávke 600 mg dvakrát denne plus OBT od 1. dňa. Povoľené bolo použitie skúšaného (skúšaných) lieku (liekov) ako súčasť OBT.

**Tabuľka 7: Súhrn demografických a východiskových charakteristík v klinickom skúšaní
BRIGHTE - ITT-E populácia**

	Randomizovaná kohorta			Nerandomizovaná kohorta FTR 600 mg dvakrát denne (N = 99)	CELKOVO (N = 371)
	Placebo ^a (N = 69)	FTR 600 mg dvakrát denne (N = 203)	Celkovo (N = 272)		
Pohlavie, n (%)					
Mužské	57 (83)	143 (70)	200 (74)	89 (90)	289 (78)
Vek (roky)^b					
Medián	45,0	48,0	48,0	50,0	49,0
≥ 65, n (%)	1 (1)	9 (4)	10 (4)	2 (2)	12 (3)
Rasa, n (%)					
Biela	48 (70)	137 (67)	185 (68)	74 (75)	259 (70)
Východisková HIV-1 RNA (log₁₀ kópií/ml)					
Medián	4,6	4,7	4,7	4,3	4,6
Východiskový počet CD4+ (bunky/mm³)					
Medián	100,0	99,0	99,5	41,0	80,0
Východiskový počet CD4+ (bunky/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 v anamnéze, n (%)^c					
Áno	61 (88)	170 (84)	231 (85)	89 (90)	320 (86)
Počet rokov liečby z dôvodu infekcie HIV, n (%)					
> 15	40 (58)	142 (69)	182 (67)	80 (81)	262 (70)
Počet prechádzajúcich ART režimov (vrátane vtedajšieho zlyhávajúceho režimu) n (%)					
5 alebo viac	57 (83)	169 (83)	226 (83)	90 (91)	316 (85)
Počet plne účinných látok v pôvodnej OBT, n (%)					
0	1 (1)	15 (7)	16 (6)	80 (81)	96 (26)
1	34 (49)	108 (53)	142 (52)	19 (19) ^d	161 (43)
2	34 (49)	80 (39)	114 (42)	0	114 (31)
Počet osôb so súbežnou infekciou vírusom hepatitídy B a/alebo C v anamnéze					
n (%)	6 (9)	15 (7)	21 (8)	8 (9)	29 (8)

^a Osoby randomizované do skupiny s placebom dostávali fostemsavir 600 mg dvakrát denne počas fázy otvorenej liečby.

^b Vek je imputovaný, keď nie je poskytnutý kompletný dátum narodenia.

^c AIDS v anamnéze = áno, ak má osoba najnižší („nadir“) počet CD4+ < 200 buniek/mm³, alebo ak je odpoveď na „Má osoba AIDS?“ v časti s priebehom ochorenia v záznamovom formulári účastníka klinického skúšania (*case report form*, CRF) „áno“.

^d N = 15 (15 %) dostávalo ibalizumab, čo bola skúšaná látka na začiatku štúdie BRIGHTE.

Analýza primárneho cieľového ukazovateľa, založená na upravenom priemernom poklese HIV-1 RNA od 1. dňa do 8. dňa v randomizovanej kohorte, preukázala superioritu fostemsaviru oproti placebo (pokles o 0,79 vs 0,17 log₁₀ v uvedenom poradí; p < 0,0001, Intent To Treat-Exposed [ITT-E] populácia = všetci randomizovaní pacienti, ktorí boli vystavení skúšanej liečbe) (tabuľka 8).

Tabuľka 8: Zmena plazmatickej HIV-1 RNA vyjadrená v log₁₀ (kópie/ml) na 8. deň oproti 1. dňu (randomizovaná kohorta) v klinickom skúšaní BRIGHT-E - ITT-E populácia

Randomizovaná liečba	n	Upravený priemer ^a (95 % IS)	Rozdiel ^b (95 % IS)	p-hodnota ^c
Placebo	69	-0,166 (-0,326; -0,007)	-	-
Fostemsavir 600 mg dvakrát denne	201 ^d	-0,791 (-0,885; -0,698)	-0,625 (-0,810; -0,441)	< 0,0001

^a Priemer upravený podľa log₁₀ HIV-1 RNA v 1. deň.

^b Rozdiel: fostemsavir - placebo.

^c Priemerná hodnota zmeny vírusovej záťaže oproti východiskovej hodnote (fostemsavir = placebo).

Poznámka: p-hodnota = 0,2082, vypočítaná na základe Levenovho testu homogenity (zhody) rozptylov.

^d Dve osoby (obidve v skupine s fostemsavirom), ktoré mali chýbajúce hodnoty HIV-1 RNA v 1. deň, neboli zahrnuté do analýzy.

Na 8. deň došlo u 65 % (131/203) a 46 % (93/203) osôb v skupine s fostemsavirom k zníženiu vírusovej záťaže o > 0,5 log₁₀ kópií/ml a o > 1 log₁₀ kópií/ml, v uvedenom poradí, v porovnaní s 19 % (13/69) a 10 % (7/69) osôb, v uvedenom poradí, v skupine s placebom.

Podľa analýzy podskupín sa u randomizovaných osôb liečených fostemsavirom, ktoré mali východiskovú HIV-1 RNA > 1 000 kópií/ml, dosiahol na 8. deň medián poklesu vírusovej záťaže o 1,02 log₁₀ kópií/ml v porovnaní s poklesom o 0,00 log₁₀ kópií/ml u osôb, ktoré dostávali zaslepenú liečbu placebom.

Medián zmeny HIV-1 RNA vyjadrenej v log₁₀ kópií/ml od 1. dňa do 8. dňa funkčnej monoterapie fostemsavirom (FTR) bol u osôb s vírusom podtypu B a s vírusom iného podtypu než B (F1, BF1 a C) podobný. Pri podtypoch A1 (n = 2) a AE (n = 1) bol pozorovaný znížený medián odpovede na liečbu na 8. deň, ale veľkosť vzorky bola obmedzená (tabuľka 9).

Tabuľka 9: Zmena HIV-1 RNA (log₁₀ kópií/ml) na 8. deň oproti 1. dňu podľa podtypu HIV pri zaradení do štúdie

Randomizovaná kohorta s FTR 600 mg dvakrát denne (N = 203)								
Zmena plazmatickej HIV-1 RNA (log ₁₀ kópií/ml) na 8. deň oproti 1. dňu								
Podtyp HIV pri zaradení do štúdie	n	Priemer	SD	Medián	Q1	Q3	Min.	Max.
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
Iné ^b	7	-0,787	1,0674	-1,082	-1,529	-0,034	-2,11	1,16

Poznámka: Monoterapia FTR znamená funkčnú monoterapiu, keď sa FTR podáva navyše k základnej zlyhávajúcej ARV liečbe.

^a Počet osôb, u ktorých boli dostupné údaje pre 1. deň a 8. deň.

^b Iné zahŕňa (n): neanalyzovateľné/nenahlásené (1), G (2); rekombinantný vírus/kombinácie podtypov vírusu (4).

Virologické výsledky podľa „Snapshot“ analýzy v ITT-E populácii v 24., 48. a 96. týždni sú uvedené v tabuľke 10 pre randomizovanú kohortu a v tabuľke 11 pre nerandomizovanú kohortu.

Tabuľka 10: Virologické výsledky (HIV-1 RNA < 40 kópii/ml) v 24., 48. a 96. týždni pri fostemsavire (600 mg dvakrát denne) plus optimalizovanej základnej liečbe (randomizovaná kohorta) v klinickom skúšaní BRIGHT (ITT-E populácia, „Snapshot“ algoritmus)

	Fostemsavir 600 mg dvakrát denne		
	24. týždeň (N = 272)	48. týždeň (N = 272)	96. týždeň (N = 272)
HIV-1 RNA < 40 kópii/ml	53 %	54 %	60 %
HIV-1 RNA ≥ 40 kópii/ml	40 %	38 %	30 %
Výsledky v hodnotenom období neboli < 40 kópii/ml	32 %	26 %	12 %
Ukončenie liečby z dôvodu nedostatočnej účinnosti	< 1 %	2 %	4 %
Ukončenie liečby z iných dôvodov v čase, keď osoba nebola suprimovaná	1 %	3 %	6 %
Zmena ART režimu	6 %	7 %	8 %
Žiadne virologické údaje	7 %	8 %	10 %
Dôvody			
Ukončenie účasti na štúdiu/užívania skúšaného lieku z dôvodu nežiaducej udalosti alebo smrti	4 %	5 %	6 %
Ukončenie účasti na štúdiu/užívania skúšaného lieku z iných dôvodov	2 %	3 %	3 %
Chýbajúce údaje počas tohto obdobia, ale pokračujúca účasť na štúdiu	1 %	< 1 %	2 %
HIV-1 RNA < 40 kópii/ml podľa východiskových kovariantov, n/N (%)			
Východisková plazmatická vírusová záťaž (kópie/ml)			
< 100 000	116/192 (60 %)	118/192 (61 %)	124/192 (65 %)
≥ 100 000	28/80 (35 %)	28/80 (35 %)	39/80 (49 %)
Východiskový počet CD4+ (bunky/mm³)			
< 20	23/72 (32 %)	25/72 (35 %)	33/72 (46 %)
20 až < 50	12/25 (48 %)	12/25 (48 %)	14/25 (56 %)
50 až < 200	59/102 (58 %)	59/102 (58 %)	62/102 (61 %)
≥ 200	50/73 (68 %)	50/73 (68 %)	54/73 (74 %)
Počet plne účinných a dostupných skupín antiretrovirotik (ARV) v úvodnej OBT			
0*	5/16 (31 %)	5/16 (31 %)	3/16 (19 %)
1	80/142 (56 %)	82/142 (58 %)	92/142 (65 %)
2	59/114 (52 %)	59/114 (52 %)	68/114 (60 %)
Odpoveď na liečbu podľa DTG ako súčasti OBT			
DTG	129/229 (56 %)	127/229 (55 %)	146/229 (64 %)
DTG (jedenkrát denne)	35/58 (60 %)	34/58 (59 %)	40/58 (69 %)
DTG (dvakrát denne)	94/171 (55 %)	93/171 (54 %)	106/171 (62 %)
Žiadny DTG	15/43 (35 %)	19/43 (44 %)	17/43 (40 %)
Odpoveď na liečbu podľa DTG a DRV ako súčasti OBT			
DTG a DRV	68/117 (58 %)	60/117 (51 %)	75/117 (64 %)
S DTG, bez DRV	61/112 (54 %)	67/112 (60 %)	71/112 (63 %)
Bez DTG, s DRV	5/17 (29 %)	8/17 (47 %)	8/17 (47 %)
Bez DTG, bez DRV	10/26 (38 %)	11/26 (42 %)	9/26 (35 %)
Pohlavie			

	Fostemsavir 600 mg dvakrát denne		
	24. týždeň (N = 272)	48. týždeň (N = 272)	96. týždeň (N = 272)
Mužské	104/200 (52 %)	102/200 (51 %)	118/200 (59 %)
Ženské	40/72 (56 %)	44/72 (61 %)	45/72 (63 %)
Rasa			
Biela	90/185 (49 %)	92/185 (50 %)	103/185 (56 %)
Čierna alebo Afroamerický pôvod/Iné	54/87 (62 %)	54/87 (62 %)	60/87 (69 %)
Vek (roky)			
< 50	81/162 (50 %)	81/162 (50 %)	96/162 (59 %)
≥ 50	63/110 (57 %)	65/110 (59 %)	67/110 (61 %)

N = počet osôb v randomizovanej kohorte.

OBT = optimalizovaná základná liečba; DRV = darunavir; DTG = dolutegravir.

* Zahŕňa osoby, ktoré nikdy nezačali OBT, ktoré boli nesprávne zaradené do randomizovanej kohorty, alebo pre ktoré bolo v čase skríningu dostupné jedno alebo viac účinných antiretrovirov, ale nepoužívali ich ako súčasť úvodnej OBT.

V randomizovanej kohorte sa vírusová záťaž (HIV-1 RNA) < 200 kópií/ml dosiahla u 68 %, 69 % a 64 % osôb v 24., 48. a 96. týždni v uvedenom poradí. V týchto časových bodoch bol percentuálny podiel osôb s vírusovou záťažou (HIV-1 RNA) < 400 kópií/ml 75 %, 70 % a 64 % v uvedenom poradí (ITT-E populácia, „Snapshot“ algoritmus). Priemerná zmena počtu CD4+ T-lymfocytov oproti východiskovému počtu sa v priebehu času naďalej zvyšovala (t. j. 90 buniek/mm³ v 24. týždni, 139 buniek/mm³ v 48. týždni a 205 buniek/mm³ v 96. týždni). Na základe analýzy podskupín v randomizovanej kohorte došlo u osôb s najnižším východiskovým počtom CD4+ T-lymfocytov (< 20 buniek/mm³) k podobnému zvýšeniu počtu CD4+ buniek v priebehu času v porovnaní s osobami s vyšším východiskovým počtom CD4+ T-lymfocytov (> 50, > 100 a > 200 buniek/mm³).

Tabuľka 11 Virologické výsledky (HIV-1 RNA < 40 kópií/ml) v 24., 48. a 96. týždni pri fostemsavire (600 mg dvakrát denne) plus optimalizovanej základnej liečbe (nerandomizovaná kohorta) v klinickom skúšaní BRIGHTE (ITT-E populácia, „Snapshot“ algoritmus)

	Fostemsavir 600 mg dvakrát denne		
	24. týždeň (N = 99)	48. týždeň (N = 99)	96. týždeň (N = 99)
HIV-1 RNA < 40 kópií/ml	37 %	38 %	37 %
HIV-1 RNA ≥ 40 kópií/ml	55 %	53 %	43 %
Výsledky v hodnotenom období neboli < 40 kópií/ml	44 %	33 %	15 %
Ukončenie liečby z dôvodu nedostatočnej účinnosti	0 %	2 %	3 %
Ukončenie liečby z iných dôvodov v čase, keď osoba nebola suprimovaná	2 %	3 %	6 %
Zmena ART režimu	8 %	14 %	19 %
Žiadne virologické údaje	8 %	9 %	19 %
Dôvody			
Ukončenie účasti na štúdiu/užívania skúšaného lieku z dôvodu nežiaducej udalosti alebo smrti	4 %	7 %	14 %
Ukončenie účasti na štúdiu/užívania skúšaného lieku z iných dôvodov	0 %	2 %	4 %
Chýbajúce údaje počas tohto obdobia, ale pokračujúca účasť na štúdiu	4 %	0 %	1 %

V nerandomizovanej kohorte (osoby, pre ktoré v čase skríningu neboli dostupné žiadne plne účinné a schválené ARV) bol percentuálny podiel osôb s HIV-1 RNA < 200 kópií/ml 42 %, 43 % a 39 % a

percentuálny podiel osôb s HIV-1 RNA < 400 kópií/ml bol 44 %, 44 % a 40 % v 24., 48. a 96. týždni v uvedenom poradí (ITT-E populácia, „Snapshot“ algoritmus). Priemerná zmena počtu CD4⁺ buniek oproti východiskovému počtu sa v priebehu času zvyšovala: 41 buniek/mm³ v 24. týždni, 64 buniek/mm³ v 48. týždni a 119 buniek/mm³ v 96. týždni.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Rukobiou v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie s infekciou HIV (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika temsaviru po podaní fostemsaviru je medzi zdravými osobami a osobami infikovanými HIV-1 podobná. U osôb infikovaných HIV-1 sa interindividuálna variabilita (percentuálny koeficient variácie, %CV) hodnôt c_{max} a AUC temsaviru v plazme pohybovala od 20,5 do 63 % a hodnoty ct od 20 do 165 %. Interindividuálna variabilita hodnôt klírensů a distribučného objemu v centrálnom kompartimente po perorálnom podávaní odhadnutá na základe farmakokinetickej analýzy populácie zdravých osôb z vybraných štúdií fázy I a pacientov infikovaných HIV-1 bola 43 % a 48 % v uvedenom poradí.

Absorpcia

Fostemsavir je prekurzor liečiva („prodrug“), ktorý sa metabolizuje na temsavir prostredníctvom alkalické fosfatázy na lumenálnom povrchu tenkého čreva a vo všeobecnosti nie je detegovateľný v plazme po perorálnom podaní. Účinná látka temsavir sa rýchlo absorbuje, pričom medián času do dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie (t_{max}) je 2 hodiny po podaní dávky (nalačno). Temsavir sa absorbuje cez tenké črevo a cékum/proximálnu vzostupnú časť hrubého čreva.

Farmakokinetické parametre po opakovanom podávaní perorálnych dávok fostemsaviru 600 mg dvakrát denne u dospelých osôb infikovaných HIV-1 sú uvedené v tabuľke 12.

Tabuľka 12: Farmakokinetické parametre temsaviru po opakovanom perorálnom podávaní fostemsaviru 600 mg dvakrát denne

Farmakokinetické parametre	Geometrický priemer (CV%) ^a
c_{max} (µg/ml)	1,77 (39,9)
AUC (µg.h/ml)	12,90 (46,4)
c_{12} (µg/ml)	0,478 (81,5)

^a Na základe populačných farmakokinetických analýz pri podaní s jedlom alebo bez jedla, v kombinácii s inými antiretrovirovými liekmi.

CV = koeficient variácie.

Absolútna biologická dostupnosť temsaviru bola 26,9 % po perorálnom podaní jednorazovej 600 mg dávky fostemsaviru.

Vplyv jedla

Biologická dostupnosť (AUC) temsaviru nebola ovplyvnená štandardným jedlom (približne 423 kcal, 36 % tukov), ale zvýšila sa o 81 % pri jedle s vysokým obsahom tukov (približne 985 kcal, 60 % tukov) a nepovažuje sa za klinicky významnú. Bez ohľadu na obsah kalórií a tukov, jedlo nemalo vplyv na c_{max} temsaviru v plazme.

Distribúcia

Na základe údajov získaných v podmienkach *in vivo* sa temsavir približne v 88 % viaže na ľudské plazmatické bielkoviny. Ľudský sérový albumín je hlavnou zložkou prispievajúcou k väzbe temsaviru na plazmatické bielkoviny u ľudí. Distribučný objem temsaviru v rovnovážnom stave (V_{ss}) po intravenóznom podaní je odhadnutý na 29,5 l. Pomer c_{max} celkového rádioaktívneho uhlíka v krvi a v plazme bol približne 0,74, čo svedčí o minimálnej súvislosti medzi temsavirom alebo jeho metabolitmi a červenými krvinkami. Voľná frakcia temsaviru v plazme predstavovala približne 12 až 18 % u zdravých osôb, 23 % u osôb so závažnou poruchou funkcie pečene, 19 % u osôb so závažnou poruchou funkcie obličiek a 12 % u pacientov infikovaných HIV-1.

Biotransformácia

V podmienkach *in vivo* sa temsavir metabolizuje hlavne hydrolyzou sprostredkovanou esterázami (36,1 % podanej dávky) a sekundárne oxidáciou sprostredkovanou CYP3A4 (21,2 % podanej dávky). Ďalšie metabolity, na vzniku ktorých sa nepodieľa CYP3A4, tvoria 7,2 % podanej dávky. Glukuronidácia je vedľajšou metabolickou dráhou (< 1 % podanej dávky).

Temsavir sa intenzívne metabolizuje, čo vysvetľuje fakt, že u ľudí sa iba 3 % podanej dávky vylúčia močom a stolicou. Temsavir sa biotransformuje na dva prevládajúce cirkulujúce inaktívne metabolity BMS-646915 (produkt hydrolyzy) a BMS-930644 (produkt N-dealkylácie).

Interakcie

Na základe údajov o liekových interakciách v podmienkach *in vitro* a v klinických štúdiách sa nepredpokladajú významné interakcie, keď sa fostemsavir podáva súbežne so substrátmi CYP, s uridíndifosfát-glukuronozyltransferázami (UGT), s P-gp, s proteínom súvisiacim s mnohopočetnou liekovou rezistenciou (*multidrug resistance protein*, MRP)2, s exportnou pumpou žľových solí (*bile salt export pump*, BSEP), s polypeptidom kotransportujúcim taurochalát sodný (*sodium taurocholate co-transporting polypeptide*, NTCP), s OAT1, s OAT3, s transportérmi organických kationov (*organic cation transporters*, OCT)1 a s OCT2. Podľa údajov získaných *in vitro* temsavir a jeho dva metabolity (BMS-646915 a BMS-930644) inhibovali proteín extrúzie viacerých liekov a toxínov (*multidrug and toxin extrusion protein*, MATE)1/2K; táto interakcia pravdepodobne nie je klinicky významná.

Eliminácia

Temsavir má terminálny polčas približne 11 hodín. Plazmatický klírens temsaviru po intravenóznom podaní bol 17,9 l/h a zdánlivý klírens (CL/F) po perorálnom podaní bol 66,4 l/h. Po perorálnom podaní jednorazovej 300 mg dávky ^{14}C -značeného fostemsaviru v štúdiu hmotnostnej rovnováhy vykonanej u ľudí sa 51 % izotopom značenej látky zachytilo v moči a 33 % izotopom značenej látky sa zachytilo v stolici. Na základe obmedzeného počtu vzoriek žlče odobratých v tejto štúdiu (3 až 8 hodín po podaní dávky) sa žľou vylúčilo 5 % izotopom značenej dávky, čo naznačuje, že frakcia vylúčená stolicou pochádza z biliárnej exkrécie.

Linearita/nelinearita

Po jednorazovom a opakovanom podaní tabliet s predĺženým uvoľňovaním fostemsaviru sa zvýšenie plazmatickej expozície temsaviru (c_{max} a AUC) zdalo byť úmerné dávke alebo mierne vyššie než úmerné dávke u osôb infikovaných HIV-1.

Osobitné skupiny pacientov

Pediatrická populácia

Farmakokinetika temsaviru nebola hodnotená u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov.

Starší pacienti

Populačná farmakokinetická analýza temsaviru, v ktorej boli použité údaje od dospelých infikovaných HIV-1, ukázala, že vek nemá klinicky významný vplyv na expozíciu temsaviru.

Farmakokinetické údaje o temsavire od osôb starších ako 65 rokov sú obmedzené. Starší pacienti môžu byť citlivejší na predĺženie intervalu QT vyvolané liekmi (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie obličiek

Vplyv poruchy funkcie obličiek na expozíciu temsaviru po jednorazovej dávke 600 mg fostemsaviru bol hodnotený v otvorenej štúdiu u 30 dospelých osôb s normálnou funkciou obličiek, s miernou, stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie obličiek a u osôb v konečnom štádiu ochorenia obličiek (*end-stage renal disease*, ESRD) podstupujúcich hemodialýzu ($n = 6$ na skupinu). Na základe nasledujúcich hodnôt klírensu kreatinínu (CLcr): $60 \leq \text{CLcr} \leq 89$ ml/min (mierna porucha funkcie obličiek), $30 \leq \text{CLcr} < 60$ ml/min (stredne závažná porucha funkcie obličiek), $\text{CLcr} < 30$ ml/min (závažná porucha funkcie obličiek a ESRD liečená haemodialýzou), sa nezistil klinicky významný vplyv poruchy funkcie obličiek na farmakokinetické parametre expozície ($c_{\max}$ a AUC) temsaviru (celkového a neviazaného). Priemerná hodnota frakcie neviazaného (f_u) TMS v skupine osôb so závažnou poruchou funkcie obličiek bola približne o 58 % vyššia v porovnaní so skupinou osôb s normálnou funkciou obličiek. V skupinách osôb s miernou, stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie obličiek boli priemerné zvýšenia hodnôt $c_{\max}$ a AUC TMS (frakcia neviazaného liečiva), predpovedané pomocou regresného modelu, ≤ 15 % a hodnôt $\text{AUC} \leq 30$ %. Hodnota $c_{\max}$ (viazaného a neviazaného temsaviru) bola nižšia než hraničná hodnota $c_{\max}$ na úrovni približne 4,2-násobného zvýšenia (7 500 ng/ml), ktorá bola stanovená na základe vzťahu medzi expozíciou temsaviru a odpoveďou na liečbu. Temsavir nebol z organizmu rýchlo odstránený hemodialýzou, pričom počas 4-hodinovej hemodialýzy sa odstránilo približne 12,3 % podanej dávky. Hemodialýza, ktorá sa začala 4 hodiny po podaní temsaviru, sa spájala s priemerne 46 % zvýšením $c_{\max}$ celkového temsaviru v plazme a s priemerne 11 % znížením AUC v porovnaní s farmakokinetikou v neprítomnosti hemodialýzy.

Porucha funkcie pečene

Vplyv poruchy funkcie pečene na expozíciu temsaviru po jednorazovej dávke 600 mg fostemsaviru bol hodnotený v otvorenej štúdiu u 30 dospelých osôb s normálnou ($n = 12$), miernou (skóre A podľa Childovej-Pughovej klasifikácie, $n = 6$), stredne závažnou (skóre B podľa Childovej-Pughovej klasifikácie, $n = 6$) a závažnou (skóre C podľa Childovej-Pughovej klasifikácie, $n = 6$) poruchou funkcie pečene. U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene bola zvýšená expozícia v zmysle $c_{\max}$ a AUC neviazaného aj celkového temsaviru v rozmedzí 1,2- až 2,2-násobku. Horné hranice 2-stranného 90 % IS pre vplyv poruchy funkcie pečene na plazmatickú $c_{\max}$ celkového a neviazaného temsaviru sú však nižšie než hraničná hodnota $c_{\max}$ na úrovni približne 4,2-násobného zvýšenia (7 500 ng/ml), stanovená na základe vzťahu medzi expozíciou temsaviru a odpoveďou na liečbu (pozri časť 5.1 - Vplyv na elektrokardiogram).

Pohlavie

Populačné farmakokinetické analýzy preukázali, že pohlavie nemá klinicky významný vplyv na expozíciu temsaviru. Zo 764 osôb zahrnutých v analýze bolo 216 (28 %) žien.

Rasa

Populačné farmakokinetické analýzy preukázali, že rasa nemá klinicky významný vplyv na expozíciu temsaviru.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Karcinogenéza a mutagenéza

Fostemsavir ani temsavir nebol mutagénny ani klastogénny v *in vitro* testoch na baktériách a kultivovaných cicavčích bunkách a v *in vivo* mikronukleovom teste na potkanoch. Fostemsavir nebol karcinogénny v dlhodobých štúdiách na myšiach a potkanoch po perorálnom podávaní sondou počas až 26 týždňov (myši) a 100 týždňov (potkany).

Reprodukčná toxicita

U potkanov nebola fertilita samcov ovplyvnená pri expozíciách TMR až 125-násobne vyšších ako expozícia dosiahnutá u ľudí po podávaní odporúčanej dávky pre ľudí (*recommended human dose*, RHD), a to napriek toxickým účinkom na semenníky a nadsemenníky. Fertilita samíc a skoré štádium gravidity tiež neboli nepriaznivo ovplyvnené pri expozíciách až 186-násobne vyšších ako expozícia dosiahnutá u ľudí po podávaní RHD. I keď v samostatnej štúdii distribúcie liečiva vykonanej na brezivých potkanoch, ktorým bol perorálne podávaný ^{14}C -FTR, bola preukázaná embryo-fetálna expozícia, u tohto živočíšneho druhu sa nepozorovali žiadne účinky na embryo-fetálny vývin pri expozíciách až 200-násobne vyšších ako expozícia dosiahnutá u ľudí po podávaní RHD. Embryo-fetálny vývin králikov tiež nebol ovplyvnený pri expozíciách až 30-násobne vyšších ako expozícia dosiahnutá u ľudí po podávaní RHD. Prenatálny a postnatálny vývin vrátane dosiahnutia puberty a schopnosti učenia sa a pamäti u mláďat nebol ovplyvnený u potkanov pri expozíciách až 50-násobne vyšších ako expozícia dosiahnutá u ľudí po podávaní RHD. Pri expozíciách u zvieracích matiek, ktoré boli až 130-násobne vyššie ako hodnota AUC dosiahnutá u ľudí po podávaní RHD, bola u mláďat pozorovaná znížená postnatálna životaschopnosť pravdepodobne v dôsledku zvýšenej expozície TMR počas laktácie. TMR je prítomný v mlieku laktujúcich potkanov a v krvi mláďat potkanov vystavených účinku TMR prostredníctvom laktácie.

Toxicita po opakovanom podávaní

Fostemsavir bol hodnotený v štúdiách toxicity po opakovanom podávaní vykonaných na potkanoch (až 26 týždňov) a na psoch (až 39 týždňov). Štúdie overujúce vplyv na kardiovaskulárny systém pomocou telemetrického sledovania preukázali, že FTR aj TMR minimálne predĺžili interval QT u psov (približne o 8 až 18 ms) pri plazmatických koncentráciách TMR > 2-násobne vyšších ako c_{max} dosiahnutá pri RHD. Hlavnými nálezmi boli testikulárna toxicita (degenerácia semenotvorného epitelu, zníženie pohyblivosti spermií a morfológické zmeny spermií), renálna toxicita (poklesy pH moču, dilatácia obličkových tubulov, zvýšenie hmotnosti obličiek a zvýšenie objemu moču), adrenálna toxicita (angiektázia, zväčšená veľkosť žliaz a zvýšená hmotnosť žliaz) a hepatálna toxicita (depozity žltého pigmentu v kanalikulárnej membráne hepatocytov a depozity pigmentu lipofuscínu v Kupfferových bunkách). Tieto nálezy boli pozorované iba u potkanov (pri systémových expozíciách ≥ 30 -násobok klinickej expozície dosiahnutej u ľudí po podávaní 600 mg dvakrát denne, na základe AUC), okrem hepatálnej toxicity hlásenej u psov (pri expozíciách ≥ 3 -násobok). Väčšina týchto účinkov bola závislá od dĺžky trvania liečby a reverzibilná po ukončení liečby.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

hydroxypropylcelulóza
hypromelóza
koloidný bezvodý oxid kremičitý
stearát horečnatý

Obal tablety

polyvinylalkohol
oxid titaničitý (E171)
makrogol 3350
mastenec
žltý oxid železitý (E172)
červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Biele fľašky z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s polypropylénovými detskými bezpečnostnými uzávermi, ktoré obsahujú polyetylénovú kryciu membránu tepelne zatavenú indukčnou tesniacou vložkou. Každé balenie pozostáva z jednej alebo troch fliašiek, každá obsahuje 60 tabliet s predĺženým uvoľňovaním.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/20/1518/001

EU/1/20/1518/002

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 4. februára 2021

Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽKA****1. NÁZOV LIEKU**

Rukobia 600 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
fostemsavir

2. LIEČIVO

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje fostemsavir-trometamín, čo zodpovedá 600 mg fostemsaviru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Tableta s predĺženým uvoľňovaním
60 tabliet s predĺženým uvoľňovaním

180 (3 fľašky po 60) tabliet s predĺženým uvoľňovaním

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

rukobia

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**OZNAČENIE FIAŠKY****1. NÁZOV LIEKU**

Rukobia 600 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
fostemsavir

2. LIEČIVO

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje fostemsavir-trometamín, čo zodpovedá 600 mg fostemsaviru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

60 tabliet s predĺženým uvoľňovaním

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

ViiV Healthcare BV

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/20/1518/001

EU/1/20/1518/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD
--

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Rukobia 600 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním fostemsavir

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Rukobia a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Rukobiu
3. Ako užívať Rukobiu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Rukobiu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Rukobia a na čo sa používa

Rukobia obsahuje fostemsavir a je to typ lieku proti infekcii spôsobenej vírusom HIV (vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti) (antiretrovírusový liek), ktorý je známy ako *inhibitor väzby* (AI z anglického *attachment inhibitor*). Účinkuje tak, že sa naviaže na vírus, a potom mu zabráni vstúpiť do krvných buniek.

Rukobia sa používa s ďalšími antiretrovírusovými liekmi (*kombinovaná liečba*) na liečbu infekcie spôsobenej vírusom HIV u dospelých s obmedzenými možnosťami liečby (iné antiretrovírusové lieky nie sú dostatočne účinné alebo nie sú vhodné).

Rukobia infekciu HIV nevylieči; znižuje množstvo vírusu v tele a udržiava ho na nízkej úrovni. Keďže HIV znižuje počet CD4 buniek v tele, udržiavanie HIV na nízkej úrovni tiež zvyšuje počet CD4 buniek v krvi. CD4 bunky sú typom bielych krviniek, ktoré sú pre telo dôležité tým, že mu pomáhajú bojovať proti infekcii.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Rukobiu

Neužívajte Rukobiu

- ak ste **alergický na fostemsavir** alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6)
- ak užívate ktorýkoľvek z týchto liekov:
 - **karbamazepín** alebo **fenytoín** (používajú sa na liečbu **epilepsie** a na prevenciu (zabránenie vzniku) záchvatov (kŕčov))
 - **mitotan** (na liečbu niekoľkých typov **rakoviny**)
 - **enzalutamid** (na liečbu **rakoviny prostaty**)

- **rifampicín** (na liečbu niektorých **bakteriálnych infekcií**, napríklad **tuberkulózy**)
- lieky, ktoré obsahujú **ľubovník bodkovaný** (*Hypericum perforatum*) (rastlinný liek na **depresiu**).

➔ **Ak si myslíte, že sa vás niektoré z uvedeného týka, neužívajte Rukobiu**, pokiaľ sa neporadíte so svojím lekárom.

Upozornenia a opatrenia

Stavy, na ktoré si treba dávať pozor

U niektorých ľudí, ktorí užívajú lieky proti infekcii HIV, vzniknú ďalšie stavy, ktoré môžu byť závažné. Medzi ne patria:

- infekcie a zápal
- bolesť kĺbov, stuhnutosť kĺbov a problémy s kosťami

Potrebuje poznať dôležité prejavy a príznaky, aby ste si na ne mohli dávať pozor počas užívania Rukobie.

➔ Pozri časť 4 tejto písomnej informácie.

Predtým ako začnete užívať Rukobiu, je potrebné informovať vášho lekára

- ak máte alebo ste mali **problém so srdcom** alebo ak spozorujete akékoľvek nezvyčajné zmeny vo vašom tlkote srdca (napríklad priveľmi rýchly alebo priveľmi pomalý tlkot). Rukobia môže ovplyvniť srdcový rytmus.
- ak máte alebo ste mali **ochorenie pečene** vrátane hepatitídy B alebo hepatitídy C.

➔ Ak sa vás to týka, **porozprávajte sa so svojím lekárom**. Počas užívania vašich liekov môžete potrebovať dodatočné vyšetrenia vrátane krvných vyšetrení.

Budete potrebovať pravidelné krvné vyšetrenia

Počas celého obdobia, keď budete užívať Rukobiu, vám váš lekár bude pravidelne robiť krvné vyšetrenia, aby zmeral množstvo HIV vo vašej krvi a aby skontroloval prípadný výskyt vedľajších účinkov. Viac informácií o týchto vedľajších účinkoch nájdete v **časti 4** tejto písomnej informácie.

Zostaňte v pravidelnom kontakte so svojím lekárom

Rukobia pomáha udržiavať váš stav pod kontrolou, ale infekciu HIV nevylieči. Musíte ju užívať každý deň, aby ste zabránili zhoršeniu vášho ochorenia. Keďže Rukobia infekciu HIV nevylieči, môžu u vás vzniknúť ďalšie infekcie a ochorenia súvisiace s infekciou HIV.

➔ **Buďte v kontakte so svojím lekárom a neprestávajte užívať Rukobiu**, pokiaľ vám to váš lekár neodporučí.

Deti a dospelí

Rukobiu sa neodporúča používať u osôb mladších ako 18 rokov, pretože v tejto vekovej skupine nebola skúmaná.

Iné lieky a Rukobia

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, **povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi**.

Rukobia sa nesmie užívať s niektorými ďalšími liekmi

Neužívajte Rukobiu, ak užívate ktorýkoľvek z týchto liekov:

- **karbamazepín** alebo **fenytoín** na liečbu **epilepsie** a na prevenciu (zabránenie vzniku) záchvatov
- **mitotan** na liečbu niekoľkých typov **rakoviny**

- **enzalutamid** na liečbu **rakoviny prostaty**
- **rifampicín** na liečbu **niektorých bakteriálnych infekcií**, napríklad **tuberkulózy**
- lieky, ktoré obsahujú **ľubovník bodkovaný** (*Hypericum perforatum*) (rastlinný liek).

S Rukobiou sa neodporúča užívať tento liek:

- elbasvir/grazoprevir na liečbu **infekcie vírusom hepatitídy C**.

➔ Ak ste liečený týmto liekom, **povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi**.

Niektoré lieky môžu ovplyvniť spôsob, akým Rukobia účinkuje

Alebo môžu zvýšiť pravdepodobnosť vzniku vedľajších účinkov. Rukobia môže taktiež ovplyvniť spôsob, akým účinkujú niektoré ďalšie lieky.

Ak užívate ktorýkoľvek z liekov uvedených v nasledujúcom zozname, **povedzte to svojmu lekárovi**:

- amiodarón, dizopyramid, ibutilid, prokaínamid, chinidín alebo sotalol, používajú sa na liečbu **ochorení srdca**
- **statíny** (atorvastatín, fluvastatín, pitavastatín, rosuvastatín alebo simvastatín), používajú sa na **zníženie hladín cholesterolu v krvi**
- etinylestradiol, používa sa ako **antikoncepcia** (na zabránenie počatiu)
- tenofovir-alafenamid, používa sa ako **antivirotikum** (protivírusový liek).

➔ Ak užívate niektorý z uvedených liekov, **povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi**.
Váš lekár sa môže rozhodnúť, že vám upraví dávku alebo že potrebujete dodatočné vyšetrenia.

Tehotenstvo

Ak ste **tehotná** alebo ak si **myslíte, že ste tehotná** alebo ak **plánujete otehotnieť**, **neužívajte Rukobiu**, pokiaľ sa neporadíte so svojím lekárom. **Váš lekár** sa s vami porozpráva o prínose, aký má liečba Rukobiou počas tehotenstva pre vás oproti riziku pre vaše dieťa.

Dojčenie

Dojčenie **sa neodporúča** u žien žijúcich s HIV, pretože infekcia HIV sa môže materským mliekom preniesť na dieťa.

Nie je známe, či zložky obsiahnuté v Rukobii môžu prejsť do materského mlieka a poškodiť vaše dieťa.

Ak dojčíte alebo uvažujete o dojčení, **čo najskôr sa o tom porozprávajte so svojím lekárom**.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Rukobia u vás môže vyvolať závraty a môže mať ďalšie vedľajšie účinky, ktoré znižujú pozornosť. Nevedzte vozidlá ani neobsluhujte stroje, pokiaľ si nie ste istý, že na vás takto nepôsobí.

3. Ako užívať Rukobiu

Vždy užívajte Rukobiu presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

- **Zvyčajná dávka** Rukobie je jedna 600 mg tableta dvakrát denne.
- **Rukobia sa má prehltnúť vcelku** a zapíť malým množstvom tekutiny. **Tablety nežujte, nedrvtu ani nedeľte** - ak tak urobíte, hrozí, že liek sa bude uvoľňovať v tele priveľmi rýchlo.

- Rukobiu môžete užívať **s jedlom alebo bez jedla**.

Ak užijete viac Rukobie, ako máte

Ak užijete priveľa tabliet Rukobie, **kontaktujte svojho lekára alebo lekárnika**. Ak je to možné, ukážte mu balenie Rukobie.

Ak zabudnete užiť Rukobiu

Užite ju hneď, ako si na to spomeniete. Avšak ak je už čas užitia vašej ďalšej dávky, zabudnutú dávku vynechajte a pokračujte v užívaní lieku vo zvyčajnom čase. **Neužívajte dvojnásobnú dávku**, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak si nie ste istý, čo máte urobiť, **opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika**.

Ak prestanete užívať Rukobiu

Neprestaňte užívať Rukobiu bez toho, že by ste sa o tom poradili so svojim lekárom.

Aby ste mali vašu infekciu HIV pod kontrolou a aby ste zabránili zhoršeniu vášho ochorenia, užívajte Rukobiu tak dlho, ako vám to odporučil váš lekár. Neprestaňte ju užívať, pokiaľ vás o to váš lekár nepožiadava.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého, **preto je veľmi dôležité, aby ste sa so svojim lekárom porozprávali o akýchkoľvek zmenách vo vašom zdraví**.

Príznaky infekcie a zápalu sú časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

Ľudia s pokročilou infekciou HIV (AIDS) majú oslabený imunitný systém a sú náchylnejší na vznik závažných infekcií (*oportúnnych infekcií*). Po začatí liečby imunitný systém zosilnie, a tak telo začne bojovať proti infekciám.

Môžu sa objaviť príznaky infekcie a zápalu, ktoré sú spôsobené:

- buď znovuvzplanutím predchádzajúcich, skrytých infekcií, proti ktorým telo bojuje,
- alebo tým, že imunitný systém omylom napáda zdravé telesné tkanivá (*autoimunitné poruchy*).

Príznaky autoimunitných porúch sa môžu objaviť mnoho mesiacov po tom, ako začnete užívať liek na liečbu infekcie HIV.

Príznaky môžu zahŕňať:

- **svalovú slabosť** a/alebo **bolesť svalov**
- **bolesť kĺbov** alebo **opuch kĺbov**
- **slabosť**, ktorá sa začína v rukách a nohách a postupuje smerom k trupu tela
- **palpitácie** (rýchly alebo nepravidelný tlkot srdca) alebo **tras**
- **nadmerný nepokoj** a **nadmernú pohyblivosť** (*hyperaktivitu*).

Ak sa u vás vyskytnú akékoľvek príznaky infekcie a zápalu alebo ak spozorujete ktorýkoľvek z príznakov uvedených vyššie:

- ➔ **ihneď to povedzte svojmu lekárovi**. Neužívajte iné lieky proti infekcii bez toho, že by ste sa o tom poradili so svojim lekárom.

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- pocit na vracanie (*nauzea*)
- hnačka
- vracanie
- bolesť brucha (*abdominálna bolesť*)
- bolesť hlavy
- vyrážka.

➔ Ak sa u vás vyskytnú akékoľvek vedľajšie účinky, **porozprávajte sa so svojim lekárom.**

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať **menej ako 1 z 10 osôb**):

- porucha trávenia (*dyspepsia*)
- nedostatok energie (*únava*)
- porucha srdcového rytmu zistená EKG (elektrokardiografickým) vyšetrením (*predĺžený interval QT*)
- bolesť svalov (*myalgia*)
- pocit ospalosti (*somnolencia*)
- závraty
- porucha vnímania chuti (*dysgeúzia*)
- vetry (*plynatosť*)
- ťažkosti so zaspávaním (*insomnia*)
- svrbenie (*pruritus*).

➔ Ak sa u vás vyskytnú akékoľvek vedľajšie účinky, **porozprávajte sa so svojim lekárom.**

Niektoré vedľajšie účinky sa dajú zistiť iba krvnými vyšetreniami a nemusia sa objaviť bezprostredne potom, ako začnete užívať Rukobiu.

Časté vedľajšie účinky, ktoré sa môžu zistiť krvnými vyšetreniami:

- zvýšenie množstva enzýmov tvorených vo svaloch (kreatínfosfokináza, čo je ukazovateľ poškodenia svalov)
- zvýšenie množstva kreatinínu, čo je ukazovateľ funkcie obličiek
- zvýšenie množstva enzýmov tvorených v pečeni (transamináz, čo sú ukazovatele poškodenia pečene).

Ďalšie vedľajšie účinky, ktoré sa môžu zistiť krvnými vyšetreniami

U niektorých ľudí sa vyskytli ďalšie vedľajšie účinky, ale presná častot ich výskytu nie je známa:

- zvýšenie množstva bilirubínu (látka tvorená v pečeni) v krvi.

Bolesť kĺbov, stuhnutosť kĺbov a problémy s kosťami

U niektorých ľudí, u ktorých je infekcia HIV liečená kombinovanou liečbou, vznikne ochorenie nazývané *osteonekróza*. Pri tomto ochorení časti kostného tkaniva odumrú následkom zníženého prítoku krvi do kosti. Ľudia môžu byť náchyľnejší na vznik tohto ochorenia:

- ak sú dlhodobo liečení kombinovanou liečbou
- ak užívajú aj protizápalové lieky nazývané kortikosteroidy
- ak požívajú alkohol
- ak je ich imunitný systém veľmi oslabený
- ak majú nadváhu.

Medzi prejavy osteonekrózy patria:

- stuhnutosť kĺbov
- bolesť a bolestivosť kĺbov (hlavne v bedrách, kolene alebo ramene)
- ťažkosti s pohybom.

Ak spozorujete ktorýkoľvek z týchto príznakov:

→ povedzte to svojmu lekárovi.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Rukobiu

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte Rukobiu po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a fľaške po EXP.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Rukobia obsahuje

- Liečivo je fostemsavir. Každá tableta obsahuje fostemsavir-trometamín, čo zodpovedá 600 mg fostemsaviru.
- Ďalšie zložky sú hydroxypropylcelulóza, hypromelóza, koloidný bezvodý oxid kremičitý, stearát horečnatý, polyvinylalkohol, oxid titaničitý (E171), makrogol 3350, mastenec, žltý oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172).

Ako vyzerá Rukobia a obsah balenia

Rukobia 600 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním sú béžové, oválne, obojstranne vypuklé tablety s dĺžkou približne 19 mm, šírkou 10 mm a hrúbkou 8 mm a s označením „SV 1V7“ na jednej strane.

Každé balenie pozostáva z jednej alebo troch fľašiek, každá obsahuje 60 tabliet s predĺženým uvoľňovaním.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

ViiV Healthcare BV

Van Asch van Wijckstraat 55H

3811 LP Amersfoort
Holandsko

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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: + 34 900 923 501
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

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

Sverige

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.