

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Rukobia 600 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 600 mg fostemsavirja v obliki fostemsavirjevega trometamina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta s podaljšanim sproščanjem

Bež, bikonveksne, ovalne tablete, ki merijo približno 19 mm v dolžino, 10 mm v širino in 8 mm v debelino in ki imajo na eni strani vtisnjeno oznako 'SV 1V7'.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Rukobia je v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili indicirano za zdravljenje odraslih z na več zdravil odporno okužbo z virusom HIV-1, pri katerih sicer ni mogoče vzpostaviti supresivnega protiretrovirusnega režima zdravljenja (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Rukobia smejo predpisovati zdravniki, ki imajo izkušnje z zdravljenjem okužb z virusom HIV.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 600 mg fostemsavirja dvakrat na dan.

Izpuščeni odmerki

Če bolnik izpusti odmerek fostemsavirja, ga mora vzeti takoj ko se spomni, razen če je že skoraj čas za naslednji odmerek. V tem primeru je treba odmerek izpustiti in vzeti naslednjega glede na redni urnik jemanja. Bolnik ne sme vzeti dvojnega odmerka, da bi nadomestil pozabljeni odmerek.

Starejši bolniki

Prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic ali pri tistih, ki so na hemodializi, prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost fostemsavirja pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, še nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Način uporabe

peroralna uporaba

Fostemsavir se lahko jemlje s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2). Tablete s podaljšanim sproščanjem je treba cele pogoltniti z vodo, ne sme se jih žvečiti, drobiti ali deliti.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Uporaba hkrati z močnimi induktorji CYP3A vključno z, vendar ne omejeno na: karbamazepin, fenitoin, mitotan, enzalutamid, rifampicin in šentjanževko (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Vnetni sindrom imunske rekonstitucije

Pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi protiretrovirusnega zdravljenja (ART, *anti-retroviral therapy*) nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične okužbe in povzroči resna klinična stanja ali poslabšanje simptomov. Take reakcije so navadno opazili v prvih nekaj tednih ali mesecih po uvedbi ART. Tovrstni primeri so citomegalovirusni retinitis, generalizirane in/ali žariščne okužbe z mikobakterijami in s *Pneumocystis jirovecii* (včasih *P. carinii*) povzročena pljučnica. Kakršne koli vnetne simptome je treba nemudoma oceniti in uvesti zdravljenje, kadar je potrebno. V okviru imunske rekonstitucije je bil opisan tudi pojav avtoimunskih bolezni (npr. pojav Gravesove bolezni, avtoimunskega hepatitisa, polimiozitisa in Guillain-Barre sindroma), toda opisani čas do začetka je bolj spremenljiv in se lahko pojavi veliko mesecev po uvedbi zdravljenja; včasih lahko v atipični obliki.

Podaljšanje intervala QTc

Supraterapevtski odmerek (pri C_{max} približno 4,2-kratnem terapevtskem odmerku) fostemsavirja je značilno podaljšal interval QTc na elektrokardiogramu (glejte poglavje 5.1). Fostemsavir je treba uporabljati previdno pri bolnikih z anamnezo podaljšanja intervala QT, kadar se uporablja hkrati z zdravilom z znanim tveganjem za pojav *Torsade de Pointes* (npr. amjodaron, dizopiramid, ibutilid, prokainamid, kinidin ali sotalol) ali pri bolnikih z relevantno predhodno obstoječo srčno boleznijo. Starejši bolniki so lahko bolj dovzetni za pojav z zdravili povzročenega podaljšanja intervala QT.

Bolniki, sočasno okuženi z virusom hepatitisa B ali C

Pri bolnikih, sočasno okuženih s hepatitisom B in/ali C, se priporoča spremljanje izvidov jetrnih preiskav. Pri bolnikih s kroničnim hepatitisom B ali C, ki se zdravijo s kombinirano protiretrovirusno terapijo, obstaja večje tveganje za hude in možno usodne jetrne neželene reakcije. V primeru sočasnega protiretrovirusnega zdravljenja hepatitisa B ali C si preberite tudi ustrezne informacije o zdravilih za ta zdravila.

Oportunistične okužbe

Bolnike je treba opozoriti, da fostemsavir ali katera koli druga protiretrovirusna terapija ne ozdravi okužbe z virusom HIV in da se lahko pri njih vseeno pojavijo oportunistične okužbe in drugi s HIV povezani zapleti. Zato morajo biti bolniki pod skrbnim nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolezni, povezanih s HIV.

Osteonekroza

Čeprav naj bi bila etiologija nastanka osteonekroze multifaktorska (vključujoč uporabo kortikosteroidov, bisfosfonatov, uživanje alkohola, hudo imunosupresijo in višji indeks telesne mase), so o primerih osteonekroze poročali predvsem pri bolnikih z napredovalo boleznijo HIV in/ali dolgotrajno izpostavljenostjo kombiniranemu protiretrovirusnemu zdravljenju (CART, *combination antiretroviral therapy*). Bolnikom je treba svetovati, naj poiščejo medicinsko pomoč, če se jim pojavijo bolečine v sklepih, togost sklepov ali težave pri gibanju.

Omejen obseg protivirusne aktivnosti

In vitro podatki kažejo na to, da je protivirusna aktivnost temsavirja omejena na skupino M virusa HIV-1. Zdravilo Rukobia se ne sme uporabljati za zdravljenje okužb z virusom HIV-1, razen za skupino M (glejte poglavje 5.1).

Znotraj skupine M virusa HIV-1 je znatno zmanjšana protivirusna aktivnost proti virusu CRF01_AE. Razpoložljivi podatki kažejo na to, da ima ta podtip naravno odpornost na temsavir (glejte poglavje 5.1). Priporočljivo je, da se zdravila Rukobia ne uporablja za zdravljenje okužb s podskupino CRF01_AE skupine M virusa HIV-1.

Interakcije z drugimi zdravili

Sočasna uporaba fostemsavirja z elbasvirjem/grazoprevirjem ni priporočljiva, ker povečane koncentracije grazoprevirja lahko povečajo tveganje za zvišane koncentracije ALT (glejte poglavje 4.5).

Pri sočasni uporabi nekaterih statinov, ki so substrati OATP1B1/3 ali BCRP (rosuvastatin, atorvastatin, pitavastatin, simvastatin in fluvastatin), s fostemsavirjem je priporočljivo prilagajanje odmerka in/ali previdna titracija odmerka (glejte poglavje 4.5).

Pri sočasni uporabi fostemsavirja s peroralnimi kontraceptivi je temsavir povečal koncentracije etinilestradiola. Odmerki zdravil na osnovi estrogena, vključno s peroralnimi kontraceptivi, pri bolnikih, ki prejemajo fostemsavir, ne smejo vsebovati več kot 30 µg etinilestradiola na dan (glejte poglavje 4.5). Poleg tega se še posebej priporoča previdnost za bolnike z dodatnimi dejavniki tveganja za tromboembolične dogodke.

Kadar je fostemsavir uporabljen hkrati z tenofoviralfenamidom (TAF), je pričakovati, da bo temsavir zvečal plazemske koncentracije TAF preko inhibicije OATP1B1/3 in/ali BCRP. Pri sočasni uporabi s fostemsavirjem je priporočeni odmerek TAF 10 mg (glejte poglavje 4.5).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinek drugih zdravil na farmakokinetiko temsavirja

Temsavir je substrat za P-glikoprotein (P-gp) in protein odpornosti pri raku dojke (BCRP, *breast cancer resistance protein*), ne pa tudi za organske anionske prenašalce (OAT, *organic anion transporters*) OATP1B1 ali OATP1B3. Njegova biotransformacija v dva krožeča metabolita, BMS-646915 in BMS-930644, je posredovana z neidentificiranimi esterazami (36,1 %) in z encimom citokrom P₄₅₀ (CYP)3A4 (21,2 %).

Pri sočasni uporabi fostemsavirja z močnim induktorjem CYP3A rifampicinom so opazili značilno zmanjšanje plazemskih koncentracij temsavirja. Do značilnih zmanjšanj plazemskih koncentracij temsavirja lahko pride tudi pri sočasni uporabi fostemsavirja z drugimi močnimi induktorji CYP3A, kar lahko privede do izgube virološkega odziva (glejte poglavje 4.3).

Fostemsavir se lahko na podlagi rezultatov kliničnih študij interakcij zdravil s kobicistatom in ritonavirjem brez prilagajanja odmerka uporabi sočasno z močnimi zaviralci CYP3A4, BCRP in/ali P-gp (npr. klaritromicin, itraconazol, posakonazol in vorikonazol).

Učinek temsavirja na farmakokinetiko drugih zdravil

In vitro je temsavir zaviral OATP1B1 in OATP1B3 ($IC_{50} = 32$ oziroma $16 \mu M$). Dodatno so temsavir in njegova dva metabolita (BMS-646915 in BMS-930644) zavirali BCRP ($IC_{50} = 12, 35$, oziroma $3,5$ do $6,3 \mu M$). Na podlagi teh podatkov je pričakovati, da bo temsavir vplival na farmakokinetiko učinkovin, ki so substrati OATP1B1/3 ali BCRP (npr. rosuvastatin, atorvastatin, simvastatin, pitavastatin in fluvastatin). Zato je za nekatere statine priporočena prilagoditev odmerka in/ali previdna titracija odmerka.

Preglednica interakcij

Izbrane interakcije med zdravili so predstavljene v Preglednici 1. Priporočila so narejena na podlagi študij interakcij med zdravili ali predvidenih interakcij glede na pričakovano magnitudo interakcij in na potencial za resne neželene dogodke ali izgubo učinkovitosti. (Okrajšave: $\uparrow$ = zvečanje; $\downarrow$ = zmanjšanje; $\leftrightarrow$ = brez značilne spremembe; AUC = površina pod koncentracijsko krivuljo v odvisnosti od časa; C_{max} = maksimalna zabeležena koncentracija, C_t = koncentracija na koncu odmernega intervala; * = Uporaba primerjav med študijami s preteklimi farmakokinetičnimi podatki).

Preglednica 1: Interakcije

Sočasno uporabljeno zdravilo po terapevtskem področju	Učinek na koncentracijo temsavirja ali sočasno uporabljena zdravila	Priporočila glede sočasne uporabe
HIV-1 protiretrovirusna zdravila		
<i>Nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze</i>		
efavirenz (EFV)	temsavir $\downarrow$ (indukcija encimov CYP3A) ¹	Ta interakcija ni bila preučevana. Pričakovati je, da efavirenz zmanjša plazemske koncentracije temsavirja. Prilagajanje odmerka ni potrebno.
etravirin (ETR) brez okrepljenih zaviralcev proteaz	temsavir $\downarrow$ AUC $\downarrow$ 50 % C_{max} $\downarrow$ 48 % C_t $\downarrow$ 52 % (indukcija encimov CYP3A) ¹ ETR $\leftrightarrow$	Etravirin je zmanjšal plazemske koncentracije temsavirja. Prilagajanje odmerka katerega od zdravil ni potrebno.
nevirapin (NVP)	temsavir $\downarrow$ (indukcija encimov CYP3A) ¹	Ta interakcija ni bila preučevana. Pričakovati je, da nevirapin zmanjša plazemske koncentracije temsavirja. Prilagajanje odmerka ni potrebno.
<i>Nukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze</i>		
dizoproksiltenofovirat (TDF)	temsavir $\leftrightarrow$ AUC $\leftrightarrow$ C_{max} $\downarrow$ 1 % C_t $\uparrow$ 13 % tenofovir $\uparrow$ AUC $\uparrow$ 19 % C_{max} $\uparrow$ 18 % C_t $\uparrow$ 28 %	Prilagajanje odmerka katerega od zdravil ni potrebno.

tenofoviralfenamid (TAF)	TAF ↑ (inhibicija OATP1B1/3 in/ali BCRP)	Ta interakcija ni bila preučevana. Pričakovati je, da bo temsavir zvečal plazemske koncentracije tenofoviralfenamida. Pri sočasni uporabi s fostemsavirjem je priporočeni odmerek TAF 10 mg.
<i>Zaviralci proteaze</i>		
atazanavir (ATV)/ritonavir (RTV)	temsavir ↑ AUC ↑ 54 % C _{max} ↑ 68 % C _τ ↑ 57 % (inhibicija encimov CYP3A in P-gp) ¹ ATV ↔ RTV ↔	Atazanavir/ritonavir je povečal plazemske koncentracije temsavirja. Prilagajanje odmerka katerega od zdravil ni potrebno.
darunavir (DRV)/kobicistat	temsavir ↑ AUC ↑ 97 % C _{max} ↑ 79 % C _τ ↑ 124 % (inhibicija encimov CYP3A, P-gp in/ali BCRP) ¹	Darunavir/kobicistat je povečal plazemske koncentracije temsavirja. Prilagajanje odmerka ni potrebno.
darunavir (DRV)/ritonavir	temsavir ↑ AUC ↑ 63 % C _{max} ↑ 52 % C _τ ↑ 88 % (inhibicija encimov CYP3A in P-gp) ¹ DRV ↔ AUC ↓ 6 % C _{max} ↓ 2 % C _τ ↓ 5 % RTV ↔ AUC ↑ 15 % C _{max} ↔ C _τ ↑ 19 %	Darunavir/ritonavir je povečal plazemske koncentracije temsavirja. Pri sočasni uporabi prilagajanje odmerka katerega od zdravil ni potrebno.
darunavir (DRV)/ritonavir + etravirin	temsavir ↑ AUC ↑ 34 % C _{max} ↑ 53 % C _τ ↑ 33 % darunavir ↓ AUC ↓ 6 % C _{max} ↓ 5 % C _τ ↓ 12 % ritonavir ↑ AUC ↑ 9 % C _{max} ↑ 14 % C _τ ↑ 7 % etravirin ↔	Darunavir/ritonavir je pri sočasni uporabi z etravirinom povečal plazemske koncentracije temsavirja. Pri sočasni uporabi prilagajanje odmerka katerega od zdravil ni potrebno.

	AUC ↑ 28 % C _{max} ↑ 18 % C _τ ↑ 28 %	
Farmakokinetični ojačevalci		
kobicistat (COBI)	temsavir ↑ AUC ↑ 93 % C _{max} ↑ 71 % C _τ ↑ 136 % (inhibicija encimov CYP3A, P-gp in/ali BCRP) ¹	Kobicistat je povečal plazemske koncentracije temsavirja. Prilagajanje odmerka ni potrebno.
ritonavir	temsavir ↑ AUC ↑ 45 % C _{max} ↑ 53 % C _τ ↑ 44 % (inhibicija encimov CYP3A in P-gp) ¹ RTV ↔	Ritonavir je povečal plazemske koncentracije temsavirja. Prilagajanje odmerka katerega od zdravil ni potrebno.
Drugi		
maravirok (MVC)	temsavir ↔ C _{max} ↑ 13 % AUC ↑ 10 % C _τ ↓ 10 % MVC ↔ AUC ↑ 25 % C _{max} ↑ 1 % C _τ ↑ 37 %	Prilagajanje odmerka katerega od zdravil ni potrebno.
raltegravir (RAL)	temsavir ↔* RAL ↔*	Prilagajanje odmerka katerega od zdravil ni potrebno.
Druga zdravila		
buprenorfin/nalokson	buprenorfin ↔ AUC ↑ 30 % C _{max} ↑ 24 % norbuprenorfin ↔ AUC ↑ 39 % C _{max} ↑ 24 %	Prilagajanje odmerka ni potrebno.
metadon	metadon ↔ R-metadon AUC ↑ 13 % C _{max} ↑ 15 % S-metadon AUC ↑ 15 % C _{max} ↑ 15 %	Prilagajanje odmerka ni potrebno.
antagonisti H ₂ -receptorjev: famotidin	temsavir ↔ AUC ↑ 4 % C _{max} ↑ 1 % C _τ ↓ 10 %	Pri kombiniranju z zdravili, ki povečajo želodčni pH, prilagajanje odmerka ni potrebno.
peroralni kontraceptivi: etinilestradiol (EE)	EE ↑	Odmerek EE naj ne bi presegel 30 µg na dan. Priporočljiva je previdnost,

noretindronacetat (NE)	AUC ↑ 39 % $C_{\max}$ ↑ 40 % (inhibicija encimov CYP in/ali BCRP)¹ NE ↔ AUC ↑ 8 % $C_{\max}$ ↑ 8 %	posebej pri bolnikih z dodatnimi dejavniki tveganja za tromboembolične dogodke (glejte poglavje 4.4). Prilagajanje odmerka ni potrebno.
rifabutin	temsavir ↓ AUC ↓ 30 % $C_{\max}$ ↓ 27 % C_t ↓ 41 % (indukcija encimov CYP3A)¹	Rifabutin je zmanjšal plazemske koncentracije temsavirja. Prilagajanje odmerka ni potrebno.
rifabutin + ritonavir	temsavir ↑ AUC ↑ 66 % $C_{\max}$ ↑ 50 % C_t ↑ 158 %	Rifabutin, uporabljen sočasno z ritonavirjem, je povečal plazemske koncentracije temsavirja. Prilagajanje odmerka ni potrebno.
rifampicin	temsavir ↓ AUC ↓ 82 % $C_{\max}$ ↓ 76 % (indukcija CYP3A encimov)	Sočasna uporaba z rifampicinom lahko zaradi značilnega zmanjšanja plazemskih koncentracij temsavirja, povzročenega z močno indukcijo CYP3A4, privede do izgube virološkega odziva na fostemsavir. Zato je sočasna uporaba fostemsavirja in rifampicina kontraindicirana. Čeprav sočasna uporaba fostemsavirja z drugimi močnimi induktorji CYP3A4 ni bila preučevana, je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
zaviralci HMG CO-A reduktaze: rosuvastatin atorvastatin pitavastatin fluvastatin simvastatin	rosuvastatin ↑ AUC ↑ 69 % $C_{\max}$ ↑ 78 % (inhibicija OATP1B1/3 in/ali BCRP)	Sočasna uporaba s fostemsavirjem poveča plazemske koncentracije rosuvastatina, ki jih povzroči temsavir z inhibicijo OATP1B1/3 in/ali BCRP. Zato uporabite najmanjši možen začetni odmerek rosuvastatina in skrbno spremljajte bolnika. Čeprav to ni bilo preučevano, uporabite najnižji možen začetni odmerek drugih statinov, ki so substrati OATP1B1/3 in/ali BCRP s skrbnim spremljanjem neželenih učinkov, povezanih z zaviralci HMG-CoA reduktaze.
pravastatin	pravastatin ↑	Čeprav to ni bilo preučevano, ni pričakovati klinično pomembnih povečanj plazemskih koncentracij pravastatina, saj ni substrat za BCRP. Prilagajanje odmerka ni potrebno.
Protivirusna zdravila, ki delujejo neposredno na	grazoprevir ↑ (inhibicija OATP1B1/3)	Ta interakcija ni bila preučevana.

virus hepatitisa C (HCV DAAs, <i>Hepatitis C virus Direct-Acting Antivirals</i>): elbasvir/grazoprevir sofosbuvir ledipasvir velpatasvir voksilaprevir ombitasvir paritaprevir dasabuvir glekaprevir pibrentasvir daklatasvir	HCV-DAA ↑	Temsavir lahko poveča plazemske koncentracije grazoprevirja do klinično pomembnega obsega, kar je povzročeno s temsavirjevim zaviranjem OATP1B1/3. Sočasna uporaba fostemsavirja z elbasvirjem/grazoprevirjem ni priporočena, saj lahko povečane koncentracije grazoprevirja zvečajo tveganje za povišanje koncentracije ALT. Čeprav to ni bilo preučevano, lahko temsavir poveča plazemske koncentracije drugih HCV DAAs. Prilagajanje odmerka ni potrebno.
---	-----------	---

¹Potencialni mehanizem (mehanizmi) interakcij med zdravili

Zdravila, ki podaljšajo QT interval

Informacije glede potenciala za farmakodinamično interakcijo med fostemsavirjem in zdravili, ki podaljšajo QTc interval elektrokardiograma (EKG), niso na voljo. Vendar je treba na podlagi študije na zdravih preiskovancih, v kateri so supratrapevtski odmerki fostemsavirja podaljšali QTc interval, fostemsavir pri sočasni uporabi z zdravili z znanim tveganjem za *Torsade de Pointes*, uporabljati previdno (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatki o uporabi fostemsavirja pri nosečnicah niso na voljo oziroma so omejeni (manj kot 300 izidov nosečnosti).

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja pri nivojih izpostavljenosti temsavirju v okviru priporočenih odmerkov za človeka (POČ) (glejte poglavje 5.3). Pri brejih podganah fostemsavir in/ali njegovi metaboliti prehajajo placento in se porazdeljujejo v vsa plodova tkiva.

Kot preventivni ukrep je priporočljivo, da se uporabi zdravila Rukobia med nosečnostjo izogibamo.

Dojenje

Priporočljivo je, da ženske, okužene z virusom HIV, ne dojijo, da se prepreči prenos virusa HIV na dojenčka.

Ni znano, ali se fostemsavir/temsavir izloča v materino mleko pri človeku. Toksikološki podatki, ki so na voljo za podgane v laktaciji, kažejo na izločanje fostemsavirja/temsavirja v mleko (glejte poglavje 5.3).

Plodnost

Ni podatkov o vplivu fostemsavirja na moško ali žensko plodnost. Študije na živalih ne nakazujejo vpliva fostemsavirja na plodnost pri samcih ali samicah v klinično pomembnih odmerkih (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Fostemsavir ima majhen vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnike je treba obvestiti, da so med zdravljenjem s fostemsavirjem poročali o glavobolu, omotici in zaspanosti (glejte poglavje 4.8). Pri presoji bolnikove sposobnosti vožnje ali upravljanja strojev je treba upoštevati klinično stanje bolnika in profil neželenih učinkov fostemsavirja.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najresnejši neželeni učinek je bil vnetni sindrom imunske rekonstitucije (glejte poglavje 4.4). Najpogostejše opaženi neželeni učinki so bili diareja (24 %), glavobol (17 %), slabost (15 %), kožni izpuščaj (12 %), bolečine v trebuhu (12 %) in bruhanje (11 %).

Tabelarični pregled neželenih učinkov

Neželeni učinki iz kliničnih preskušanj so navedeni v Preglednici 2 glede na organski sistem in pogostnost. Pogostnosti so opredeljene kot zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$).

Preglednica 2: Tabelačni pregled neželenih učinkov

Organski sistem	Pogostnost ¹	Neželeni učinki
Bolezni imunskega sistema	pogosti	vnetni sindrom imunske rekonstitucije ² (glejte poglavje 4.4)
Psihiatrične motnje	pogosti	nespečnost
Bolezni živčevja	zelo pogosti	glavobol
	pogosti	omotica, zaspanost, disgevizija
Srčne bolezni	pogosti	podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu (glejte poglavje 4.4)
Bolezni prebavil	zelo pogosti	diareja, navzea, bolečine v trebuhu ³ , bruhanje
	pogosti	dispepsija, napenjanje in vetrovi
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	pogosti	zvišane vrednosti transaminaz ⁴
Bolezni kože in podkožja	zelo pogosti	kožni izpuščaj ⁵
	pogosti	srbečica ⁶
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	pogosti	mialgija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	utrujenost
Preiskave	pogosti	zvišane vrednosti kreatinina v krvi, zvišane vrednosti kreatin-fosfokinaze v krvi

¹ Izračunano na podlagi varnostnih podatkov za 570 preiskovancev (n = 370 iz študije faze III [BRIGHT] po 144 tednih in n = 200 iz študije faze IIb s povprečnim trajanjem 174 tednov).

² Vključuje vnetni odziv imunske rekonstitucije centralnega živčnega sistema in vnetni sindrom imunske rekonstitucije.

³ Vključuje nelagodje v trebuhu, bolečine v trebuhu in bolečine v zgornjem delu trebuha.

⁴ Vključuje zvišanje ALT, AST, jetrnih encimov in transaminaz.

⁵ Vključuje kožni izpuščaj, eritematozni izpuščaj, generalizirani izpuščaj, makularni izpuščaj, makulopapularni izpuščaj, papularni izpuščaj, pruritični izpuščaj in vezikularni izpuščaj.

⁶ Vključuje srbečico in generalizirano srbečico.

Opis izbranih neželenih učinkov

Spremembe v izvidih laboratorijskih preiskav

Po zdravljenju s fostemsavirjem so opazili zvišanja kreatinin-fosfokinaze (CPK, *creatine phosphokinase*), ki so bila večinoma blaga ali zmerna. Te spremembe so bile redko povezane z mišično-skeletnimi težavami in se ne smatrajo za klinično pomembne.

Klinično pomembna zvečanja serumskega kreatinina so se primarno pojavila pri bolnikih z določljivimi dejavniki tveganja za zmanjšano ledvično funkcijo, vključno s predhodno obstoječo anamnezo ledvičnih bolezni in/ali sočasno uporabo zdravil, za katere je znano, da povzročijo zvečanja kreatinina. Vzročna povezava med fostemsavirjem in zvišanjem serumskega kreatinina ni bila ugotovljena.

Asimptomatska zvišanja kreatinina, kreatinin-fosfokinaze in jetrnih encimov so bila večinoma stopnje 1 ali 2 in niso zahtevala prekinitve zdravljenja.

Po zdravljenju s fostemsavirjem so opazili zvišanja direktnega (konjugiranega) bilirubina. Klinično pomembni primeri so bili občasni in spremljani s prisotnostjo sočasnih resnih komorbidnih dogodkov, ki niso bili povezani z odmerjanjem s preiskovanimi zdravili (npr. sepsa, holangiokarcinom ali drugi zapleti sočasne okužbe z virusnim hepatitisom). V preostalih poročilih so bila zvišanja direktnega bilirubina (brez klinične zlatenice) običajno prehodna, pojavila so se brez zvečanj jetrnih transaminaz in so izginila pri nadaljevanju zdravljenja s fostemsavirjem.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Specifičnega zdravljenja pri prevelikem odmerjanju s fostemsavirjem ni. V primeru prevelikega odmerjanja je priporočljivo spremljanje bolnikov glede kakršnih koli znakov ali simptomov neželenih učinkov in ustrezno zdravljenje simptomov. Po potrebi je treba uporabiti standardne podporne ukrepe, vključno s spremljanjem vitalnih znakov in tudi opazovanjem kliničnega stanja bolnika. Ker se temsavir v veliki meri veže na plazemske beljakovine, se ga z dializo verjetno ne da bistveno odstraniti.

Nadaljnje ukrepanje naj bo kot je to klinično nakazano ali kot je priporočeno na nacionalnem centru za zastrupitve, kjer je mogoče.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij, druga zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij, oznaka ATC: J05AX29.

Mehanizem delovanja

Fostemsavir je predzdravilo brez značilne protivirusne aktivnosti, ki se po odcepitvi fosfonooksimetilne skupine *in vivo* hidrolizira do aktivne učinkovine temsavirja (glejte poglavje 5.2). Temsavir se veže direktno na gp120 podenoto znotraj HIV-1 ovojnice glikoproteina gp160 in selektivno zavira interakcijo med virusom in celičnim receptorjem CD4 in s tem preprečuje virusu vstop v gostiteljske celice in okužbo.

Farmakodinamični učinki

Protivirusna aktivnost v celični kulturi

Temsavir je variabilno deloval na več podtipov HIV-1. Vrednosti IC₅₀ temsavirja proti kliničnim izolatom podtipov A, B, B', C, D, F, G in CRF01_AE so bile v mononuklearnih celicah periferne krvi od 0,01 do > 2000 nM. Temsavir ni bil aktiven proti HIV-2. Zaradi visokih pogostnosti polimorfizmov S375H (98 %) in S375M/M426L/M434I (100 %) temsavir ni aktiven proti skupini O in skupini N (glejte poglavje 4.4).

V panelu 1337 kliničnih izolatov, testiranih s preskusom *PhenoSense Entry*, je bila povprečna vrednost IC₅₀ 1,73 nM (razpon: 0,018 do > 5000 nM). Testirani izolati so vključevali podtipe B (n = 881), C (n = 156), F1 (n = 48), A (n = 43), BF1 (n = 29), BF (n = 19), A1 (n = 17) in CRF01_AE (n =

5). Podtip CRF01_AE je bil povezan z višjimi vrednostmi IC₅₀ (5/5 izolatov z IC₅₀ temsavirja > 100 nM). CRF01_AE se na podlagi razpoložljivih podatkov zaradi prisotnosti polimorfizmov na mestih S375H in M475I šteje za naravno odpornega na temsavir (glejte spodaj).

Protivirusna aktivnost v kombinaciji z drugimi protivirusnimi učinkovinami

Pri preskušanju s temsavirjem *in vitro* ni bilo opaženega antagonizma z abakavirjem, didanozinom, emtricitabinom, lamivudinom, stavudinom, dizoproksiltenofoviratom, zidovudinom, efavirenzom, nevirapinom, atazanavirjem, indinavirjem, lopinavirjem, ritonavirjem, sakvinavirjem, enfuvirtidom, maravirokom, ibalizumabom, delavirdinom, rilpivirinom, darunavirjem, dolutegravirjem ali raltegravirjem. Poleg tega protivirusna zdravila brez inherentne aktivnosti proti HIV (entekavir, ribavirin) ne vplivajo na aktivnost temsavirja.

Odpornost in vitro

Zaporedni prehodi laboratorijskih sevov LAI, NL₄₋₃ ali Bal v naraščajočih koncentracijah temsavirja (TMR) v obdobju od 14 do 49 dni so povzročili substitucije gp120 na L116, A204, M426, M434 in M475. Raziskani so bili fenotipi rekombinantnih virusov LAI, ki so vključevali s TMR izbrane substitucije. Opravljena je bila tudi ocena fenotipov virusov s substitucijami na mestu S375, ki so jih v kliničnih študijah fostemsavirja odkrili v vzorcih pred zdravljenjem. Fenotipi tistih, ki veljajo za klinično pomembne, so prikazani v spodnji preglednici (Preglednica 3).

Preglednica 3: Fenotipi rekombinantnih virusov LAI s klinično pomembnimi substitucijami gp120

Substitucije	Kratnik spremembe v prim. z divjim tipom EC ₅₀	Pogostnost v podatkovni bazi LANL 2018 %
Divji tip	1	-
S375H	48	10,71
S375I	17	1,32
S375M	47	1,17
S375N	1	1,96
S375T	1	8,86
S375V	5,5	-
S375Y	> 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

Opomba: Fenotipa substitucij na L116 in A204 v preglednico nista vključena, ker substituciji ne veljata za klinično pomembni.

Temsavir je ohranil aktivnost tudi proti laboratorijsko pridobljenim od CD4 neodvisnim virusom.

Navzkrižna odpornost

Znakov navzkrižne odpornosti proti reprezentativnim učinkovinam iz drugih protiretrovirusnih (ARV - antiretroviral) razredov niso ugotovili. Temsavir je ohranil aktivnost proti virusom divjega tipa odpornim na INSTI raltegravir; NNRTI rilpivirin in efavirenz; NRTI abakavir, lamivudin, tenofovir, zidovudin in PI atazanavir in darunavir. Poleg tega so abakavir, tenofovir, efavirenz, rilpivirin, atazanavir, darunavir in raltegravir ohranili aktivnost proti na mesto usmerjenim mutiranim virusom z zmanjšano občutljivostjo za temsavir (S375M, M426L ali M426L plus M475I).

Med temsavirjem in maravirokom ali enfuvirtidom niso opazili navzkrižne odpornosti. Temsavir je deloval proti virusom, odpornim na enfuvirtid. Nekateri CCR5-tropni virusi, odporni na maravirok, so pokazali zmanjšano občutljivost za temsavir, vendar ni bilo absolutne korelacije med odpornostjo na maravirok in zmanjšano občutljivostjo za temsavir. Maravirok in enfuvirtid sta ohranila aktivnost proti kliničnim ovojnicam iz študije faze IIa (206267), ki so imele zmanjšano občutljivost za temsavir in so vsebovale substitucije S375H, M426L ali M426L plus M475I.

Temsavir je deloval proti več virusom, odpornim na ibalizumab. Ibalizumab je ohranil aktivnost proti na mesto usmerjenim mutiranim virusom, ki so imeli zmanjšano občutljivost za temsavir (S375M, M426L ali M426L plus M475I). HIV-1 gp120 E202 je bil identificiran kot redka zamenjava, ki se je pojavila pri zdravljenju v študiji BRIGHTE, ki lahko zmanjša občutljivost za temsavir in, odvisno od konteksta zaporedja ovojnice, lahko povzroči tudi zmanjšano občutljivost za ibalizumab.

Virološki odziv 8. dan glede na genotip in fenotip v študiji BRIGHTE

Vpliv polimorfizmov, povezanih z odpornostjo gp120 (RAP, *resistance-associated polymorphisms*) na odziv na funkcionalno monoterapijo s fostemsavirjem 8. dan so ocenili v študiji faze III (BRIGHTE [205888]) pri intenzivno že zdravljenih odraslih. Prisotnost gp120 RAP na ključnih mestih S375, M426, M434 ali M475 je bila povezana z nižjim celotnim upadom HIV-1 RNK in manjšim številom oseb, ki so dosegle $> 0,5 \log_{10}$ zmanjšanje HIV-1 RNK v primerjavi s preiskovanci brez sprememb na teh mestih (Preglednica 4).

Kratnik spremembe občutljivosti za temsavir je bil za preiskovane izolate zelo spremenljiv in je znašal od 0,06 do 6,651. Vpliv presejanja fenotipa fostemsavirja na odziv $> 0,5 \log_{10}$ zmanjšanja 8. dan so ocenili v populaciji ZNZ-I (Preglednica 5). Čeprav se zdi, da obstaja trend k manjšemu kliničnemu odzivu pri višjih vrednostih IC_{50} TMR, ta izhodiščna spremenljivka ni zanesljiv napovednik izidov učinkovitosti v populaciji, za katero je uporaba namenjena.

Preglednica 4: Kategorija virološkega odziva 8. dan (randomizirana kohorta) v prisotnosti polimorfizmov, povezanih z odpornostjo (RAP) gp120 izhodiščno – populacija ZNZ-I

	n	Randomizirana kohorta FTR 600 mg dvakrat na dan (N = 203) n (%)			
		Kategorija odziva ^a			Manjkajoči ^b
		> 1,0 log ₁₀	> 0,5 do ≤ 1,0 log ₁₀	≤ 0,5 log ₁₀	
n	203	93	38	64	8
Sekvencirani	194				
Brez gp 120 RAP (na vnaprej opredeljenih mestih)	106	54 (51)	25 (24)	24 (23)	3 (3)
Vnaprej opredeljene gp120 RAP (S375H/I/M/N/T, M426L, M434I, M475I)	88	36 (41)	12 (14)	37 (42)	3 (3)
S375	64	29 (45)	9 (14)	23 (36)	3 (5)
S375H/I/M/N/T	1	0	0	1 (100)	0
S375H	5	1 (20)	0	4 (80)	0
S375M	22	10 (45)	3 (14)	8 (36)	1 (5)
S375N	22	7 (32)	3 (14)	12 (55)	0
M426L	9	5 (56)	0	4 (44)	0
M434I	1	0	0	1 (100)	0
M475I	80	31 (39)	12 (15)	34 (43)	3 (4)
1 gp120 RAP	8	5 (63)	0	3 (38)	0
2 gp120 RAPs					

a. Sprememba HIV-1 RNK (log₁₀ kopij/ml) od 1. do 8. dne, n (%).

b. Preiskovanci, ki so imeli 8. dan kategorijo virološkega odziva neocenljivo zaradi manjkajoče vrednosti HIV-1 RNK 1. ali 8. dan, n (%).

Opomba: S375Y ni bil vključen med substitucije, predhodno določene za analizo v študiji faze III, čeprav je bil pozneje prepoznan kot nov polimorfizem in je bilo dokazano, da *in vitro* v ovojnici LAI bistveno zmanjša občutljivost za TMR.

RAP = polimorfizmi, povezani z odpornostjo

Preglednica 5: Kategorija virološkega odziva 8. dan (randomizirana kohorta) glede na fenotip izhodiščno – populacija ZNZ-I

Kategorija kratnika spremembe IC ₅₀ temsavirja izhodiščno	Virološki odziv 8. dan (> 0,5 log ₁₀ zmanjšanje HIV-1 RNK od 1. do 8. dne) n = 203
IC ₅₀ vrednost kratnika spremembe ni poročana	5/9 (56 %)
0-3	96/138 (70 %)
> 3-10	11/13 (85 %)
> 10-200	12/23 (52 %)
> 200	7/20 (35 %)

Protivirusna aktivnost proti podtipu AE

Znotraj skupine M virusa HIV-1 je temsavir pokazal znatno zmanjšano protivirusno aktivnost proti izolatom podskupine AE. Zdravila Rukobia ni priporočljivo uporabljati za zdravljenje okužb s sevi podtipa CRF01_AE skupine M virusa HIV-1. Z genotipizacijo virusov podtipa AE so bili ugotovljeni polimorfizmi na aminokislinskih mestih S375H in M475I na gp120, ki so bili povezani z zmanjšano

občutljivostjo na fostemsavir. Podtip AE je prevladujoč podtip v jugovzhodni Aziji, drugje pa ga ne najdemo pogosto.

Pri presejanju sta imela dva preiskovanca v randomizirani kohorti virusni podtip AE. En preiskovanec (EC_{50} kratnik spremembe > 4.747 in gp120 substituciji S375H in M475I ob izhodišču) se 8. dan ni odzival na fostemsavir. Drugi preiskovanec (EC_{50} kratnik spremembe 298 in gp120 substitucija S375N ob izhodišču) je med funkcionalno monoterapijo prejel placebo. Oba preiskovanca sta imela HIV RNK < 40 kopij/ml 96. teden, med prejetjem fostemsavirja in optimizirano osnovno zdravljenje (OOZ), ki je vključevalo dolutegravir.

Pojav odpornosti in vivo

V randomizirani kohorti je 25 % (69/272) preiskovancev doživelo virološki neuspeh med analizo po 96 tednih (Preglednica 6). Skupno je 50 % (26/52) virusov ocenljivih preiskovancev z virološkim neuspehom v randomizirani kohorti imelo z zdravljenjem povzročene genotipske substitucije gp120 na 4 ključnih mestih (S375, M426, M434 in M475).

Mediani EC_{50} kratnik spremembe temsavirja pri neuspehu pri randomiziranih ocenljivih izolatih preiskovancev z nastalimi substitucijami gp120 na mestih 375, 426, 434 ali 475 ($n = 26$) je bil 1,755 v primerjavi s 3 pri izolatih, pri katerih se na teh mestih niso pojavile substitucije gp120 ($n = 26$).

Od 25 ocenljivih preiskovancev v randomizirani kohorti z virološkim neuspehom in z nastalimi substitucijami S375N in M426L in (manj pogosto) S375H/M, M434I in M475I, jih je 88 % (22/25) imelo IC_{50} razmerje kratnika spremembe temsavirja > 3 (razmerje kratnika spremembe je kratnik spremembe IC_{50} temsavirja med zdravljenjem v primerjavi z izhodiščem).

V splošnem je 21/69 (30 %) virusnih izolatov bolnikov z virološkim neuspehom v randomizirani kohorti imelo genotipsko ali fenotipsko odpornost na vsaj eno zdravilo v OOZ pri presejanju in pri 48 % (31/64) viroloških neuspehov s podatki po izhodišču je pri virusnih izolatih nastala odpornost na vsaj eno zdravilo v OOZ.

V nerandomizirani kohorti so do 96. tedna pri 51 % (50/99) opazili virološke neuspehe (Preglednica 6). Medtem ko je bil delež virusov z odpornostjo povezanimi substitucijami gp120 pri presejanju med bolniki v randomizirani in nerandomizirani kohorti podoben, je bil delež virusnih izolatov z nastalimi z odpornostjo povezanimi substitucijami gp120 v času neuspeha višji med nerandomiziranimi bolniki (75 % v primerjavi s 50 %). Mediani kratnik spremembe EC_{50} temsavirja ob neuspehu v nerandomiziranih ocenljivih izolatih preiskovancev z nastalimi substitucijami na mestih 375, 426, 434 ali 475 ($n = 33$) je bil 4.216 v primerjavi s 402 za izolate brez substitucij na teh mestih ($n = 11$).

Izmed 32 ocenljivih viroloških neuspehov v nerandomizirani kohorti z nastalimi substitucijami S375N in M426L in (manj pogosto) S375H/M, M434I ter M475I jih je 91 % (29/32) imelo razmerje kratnika spremembe IC_{50} temsavirja > 3 .

V splošnem je 45/50 (90 %) virusov bolnikov z virološkim neuspehom v nerandomizirani kohorti imelo genotipsko ali fenotipsko odpornost na vsaj eno zdravilo v OOZ pri presejanju in pri 55 % (27/49) viroloških neuspehov s podatki po izhodišču je pri virusnih izolatih nastala odpornost na vsaj eno zdravilo v OOZ.

Preglednica 6: Virološki neuspehi v preskušanju BRIGHTE

	Randomizirana kohorta skupaj	Nerandomizirana kohorta skupaj
Število viroloških neuspehov	69/272 (25 %)	50/99 (51 %)
Virološki neuspehi z razpoložljivimi podatki gp120 ob izhodišču	68/272 (25 %)	48/99 (48 %)
Z izhodiščnimi EN RAPs	42/68 (62 %)	26/48 (54 %)
Virološki neuspehi z gp120 podatki po izhodišču	52	44

Z nastalimi kakršnimi koli EN RAS ^a	26/52 (50 %)	33/44 (75 %)
Z nastalimi 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 %)
Z EN RAS in z razmerjem kratnika spremembe IC ₅₀ temsavirja > 3 ^{b,c}	22/52 (42 %)	29/44 (66 %)
Brez EN RAS in z razmerjem kratnika spremembe IC ₅₀ temsavirja > 3 ^c	3/52 (6 %)	2/44 (5 %)

EN RAPs = z odpornostjo povezani polimorfizmi ovojnice; EN RAS = z odpornostjo povezane substitucije ovojnice.

- Substitucije na mestih: S375, M426, M434, M475.
- Substitucije: S375H, S375M, S375N, M426L, M434I, M475I.
- Razmerje kratnika spremembe IC₅₀ temsavirja > 3 je zunaj običajne variabilnosti, opažene v preskušanju *PhenoSense Entry*.

Vplivi na elektrokardiogram

V randomizirani, s placebom in učinkovino kontrolirani, dvojno slepi, vseskozi navzkrižni študiji QT je 60 zdravih preiskovancev peroralno prejelo placebo, 1.200 mg fostemsavirja enkrat na dan, 2.400 mg fostemsavirja dvakrat na dan in 400 mg moksifloksacina (kontrolna učinkovina) v slučajnem zaporedju. Fostemsavir v odmerku 1.200 mg enkrat na dan ni klinično pomembno vplival na interval QTc, saj je bila največja povprečna časovno usklajena in za placebo prilagojena sprememba QTc (zgornja meja 2-stranskega 90-odstotnega intervala zaupanja) od izhodišča s korekcijo po Fridericiji (QTcF) 4,3 (6,3) milisekunde (pod klinično pomembnim pragom 10 milisekund). Toda fostemsavir v odmerku 2.400 mg dvakrat na dan 7 dni je bil povezan s klinično pomembnim podaljšanjem intervala QTc, saj je bila največja povprečna časovno usklajena in za placebo prilagojena sprememba QTcF (zgornja meja 2-stranskega 90-odstotnega intervala zaupanja) od izhodišča 11,2 (13,3) milisekunde. Z uporabo 600 mg fostemsavirja dvakrat na dan v stanju dinamičnega ravnovesja je bila povprečna C_{max} temsavirja približno 4,2-krat manjša od koncentracije temsavirja, ki predvidoma podaljša interval QTcF za 10 milisekund (glejte poglavje 4.4).

Klinična učinkovitost

Učinkovitost fostemsavirja pri intenzivno že zdravljenih odraslih, okuženih s HIV, temelji na podatkih delno randomiziranega, mednarodnega, dvojno slepega, s placebom kontroliranega preskušanja faze III BRIGHTE (205888), ki so jo izvedli pri 371 intenzivno že zdravljenih, s HIV-1 okuženih preiskovancih z odpornostjo proti več skupinam zdravil. Vsi preiskovanci so morali imeti virusno breme 400 kopij/ml ali več in izhodiščno ≤ 2 preostali skupini protiretrovirusnih zdravil zaradi odpornosti, neprenašanja, kontraindikacij ali drugih varnostnih pomislekov.

Ob presejanju so imeli preiskovanci iz randomizirane kohorte eno, a ne več kot dve popolnoma aktivni in razpoložljivi protiretrovirusni zdravili, ki bi ju lahko kombinirali kot del učinkovite osnovne sheme. 272 preiskovancev je poleg svoje trenutne neuspešne sheme slepljeno prejelo ali 600 mg fostemsavirja dvakrat na dan (n = 203) ali placebo (n = 69) za 8 dni funkcionalne monoterapije. Po 8. dnevu so randomizirani preiskovanci odprto prejeli 600 mg fostemsavirja dvakrat na dan in optimizirano osnovno zdravljenje (OOZ). Randomizirana kohorta daje primarne dokaze o učinkovitosti fostemsavirja.

V nerandomizirani kohorti so 99 preiskovancev, za katere ob presejanju ni bilo na voljo polno aktivnih in odobrenih protiretrovirusnih zdravil, odprto zdravili s 600 mg fostemsavirja dvakrat na dan in OOZ od 1. dne naprej. Dovoljena je bila uporaba raziskovalnega zdravila/raziskovalnih zdravil kot sestavnega dela OOZ.

Preglednica 7: Povzetek demografskih in izhodiščnih značilnosti v preskušanju BRIGHT – populacija ZNZ-I

	Randomizirana kohorta			Nerandomizirana kohorta FTR 600 mg dvakrat na dan (N = 99)	SKUPAJ (N = 371)
	Placebo ^a (N = 69)	FTR 600 mg dvakrat na dan (N = 203)	Skupaj (N = 272)		
Spol, n (%)					
Moški	57 (83)	143 (70)	200 (74)	89 (90)	289 (78)
Starost (leta ^b)					
Mediana	45,0	48,0	48,0	50,0	49,0
≥ 65, n (%)	1 (1)	9 (4)	10 (4)	2 (2)	12 (3)
Rasa, n (%)					
Belci	48 (70)	137 (67)	185 (68)	74 (75)	259 (70)
Izhodiščna HIV-1 RNK (log ₁₀ k/ml)					
Mediana	4,6	4,7	4,7	4,3	4,6
Izhodiščno CD4+ (celice/mm ³)					
Mediana	100,0	99,0	99,5	41,0	80,0
Izhodiščno CD4+ (celice/mm ³), n (%)					
< 20	17 (25)	55 (27)	72 (26)	40 (40)	112 (30)
< 200	49 (71)	150 (73)	199 (72)	79 (79)	278 (75)
Anamneza aidsa, n (%) ^c					
Da	61 (88)	170 (84)	231 (85)	89 (90)	320 (86)
Število let zdravljenja okužbe s HIV, n (%)					
> 15	40 (58)	142 (69)	182 (67)	80 (81)	262 (70)
Število predhodnih shem protiretrovirusnega zdravljenja (vključno s trenutno neuspešno shemo), n (%)					
5 ali več	57 (83)	169 (83)	226 (83)	90 (91)	316 (85)
Število polno aktivnih učinkovin v njihovem originalnem OÖZ, 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)
Število z anamnezo sookužbe s hepatitisom B in/ali C					
n (%)	6 (9)	15 (7)	21 (8)	8 (9)	29 (8)

- Bolniki, randomizirani v skupino s placebom, so med odprto fazo prejeli fostemsavir 600 mg dvakrat na dan.
- Če ni bil zabeležen celotni rojstni datum, je bila starost pripisana.
- Anamneza aidsa je "da", če je imel preiskovanec najnižje število celic CD4+ < 200 celic/mm³, ali če je bil odgovor na vprašanje "Ali ima preiskovanec aids?" v razdelku o zdravstveni anamnezi na obrazcu OPOP "da".
- N = 15 (15 %) je prejelo ibalizumab, ki je bil na začetku preskušanja BRIGHT raziskovalna učinkovina.

Analiza primarnega opazovanega dogodka, ki je temeljila na prilagojenem povprečnem zmanjšanju HIV-1 RNK od 1. dne 8. dne v randomizirani kohorti, je pokazala superiornost fostemsavirja v primerjavi s placebom (0,79 v primerjavi z 0,17 log₁₀ zmanjšanja, $p < 0,0001$, populacija z-namenom-zdravljenja-izpostavljeni [ZNZ-I] (Preglednica 8).

Preglednica 8: Log₁₀ spremembe HIV-1 RNK v plazmi (kopij/ml) od 1. do 8. dne (randomizirana kohorta) v preskušanju BRIGHTE – populacija ZNZ-I

Randomizirano zdravljenje	n	Prilagojeno povprečje ^a (95 % IZ)	Razlika ^b (95 % IZ)	Vrednost p ^c
Placebo	69	-0,166 (-0,326, -0,007)	-	-
Fostemsavir 600 mg dvakrat na dan	201 ^d	-0,791 (-0,885, -0,698)	-0,625 (-0,810, -0,441)	< 0,0001

a. Povprečje, prilagojeno za log₁₀ HIV-1 RNK 1. dan.

b. Razlika: fostemsavir – placebo.

c. Povprečna sprememba virusnega bremena od izhodišča (fostemsavir = placebo).
Opomba: Vrednost p iz Levenovega testa homogenosti variance 0,2082.

d. Pri dveh preiskovancih (obe v skupini s fostemsavirjem) je manjkala vrednost HIV-1 RNK 1. dan in nista bila vključena v analizo.

Osmi dan je imelo v skupini s fostemsavirjem zmanjšanje virusnega bremena v primerjavi z izhodiščem > 0,5 log₁₀ kopij/ml 65 % (131/203) preiskovancev in > 1 log₁₀ kopij/ml 46 % (93/203), v skupini s placebom pa 19 % (13/69) oziroma 10 % (7/69).

Analiza podskupin je pokazala, da so s fostemsavirjem zdravljeni randomizirani preiskovanci z izhodiščno HIV-1 RNK > 1.000 kopij/ml 8. dan dosegli mediano zmanjšanje virusnega bremena 1,02 log₁₀ kopij/ml, preiskovanci, ki so slepljeno prejeli placebo, pa zmanjšanje 0,00 log₁₀ kopij/ml.

Mediana sprememba HIV-1 RNK log₁₀ kopij/ml od 1. do 8. dne funkcionalne monoterapije s fostemsavirjem je bila podobna pri preiskovancih z virusnim podtipom B in tistih brez podtipa B (F1, BF1 in C). 8. dan so pri podtipu A1 (n = 2) in AE (n = 1) opazili zmanjšan mediani odziv, vendar je bila velikost vzorca omejena (Preglednica 9).

Preglednica 9: Sprememba HIV-1 RNK (log₁₀ kopij/ml) od 1. do 8. dne glede na izhodiščni HIV podtip

Randomizirana kohorta FTR 600 mg dvakrat na dan (N = 203)								
	Sprememba plazemske HIV-1 RNK (log ₁₀ kopij/ml) od 1. do 8. dne							
Izhodiščni HIV podtip	n	povprečje	SD	mediana	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
Ostali ^b	7	-0,787	1,0674	-1,082	-1,529	-0,034	-2,11	1,16

Opomba: Monoterapija FTR se nanaša na funkcionalno monoterapijo, kjer se FTR daje na podlagi neuspešnega protiretrovirusnega zdravljenja.

a. Število preiskovancev, za katere so na voljo podatki tako za 1. kot tudi za 8. dan.

b. Ostali vključuje (n): nezmožne za analizo/neporočane (1), G (2); rekombinantni virus/mešano (4).

Virološki odzivi z analizo Snapshot v ZNZ-I po 24, 48 in 96 tednih so prikazani v Preglednicah 10 (za randomizirano kohorto) in 11 (za nerandomizirano kohorto).

Preglednica 10: Virološki odzivi (HIV-1 RNK < 40 kopij/ml) po 24, 48 in 96 tednih s fostemsavirjem (600 mg dvakrat na dan) v kombinaciji z optimiziranim osnovnim zdravljenjem (randomizirana kohorta) v preskušanju BRIGHTE (populacija ZNZ-I, algoritem Snapshot)

	Fostemsavir 600 mg dvakrat na dan		
	24. teden (N = 272)	48. teden (N = 272)	96. teden (N = 272)
HIV-1 RNK < 40 kopij/ml	53 %	54 %	60 %
HIV-1 RNK ≥ 40 kopij/ml	40 %	38 %	30 %
Podatki v oknu niso < 40 kopij/ml	32 %	26 %	12 %
Prekinjeno zaradi pomanjkljive učinkovitosti	< 1 %	2 %	4 %
Prekinjeno zaradi drugih razlogov, ob tem ko ni supresije	1 %	3 %	6 %
Sprememba sheme protiretrovirusnega zdravljenja	6 %	7 %	8 %
Ni viroloških podatkov	7 %	8 %	10 %
Razlogi			
Raziskava/raziskovano zdravilo prekinjeno zaradi neželenega dogodka ali smrti	4 %	5 %	6 %
Raziskava/raziskovano zdravilo prekinjeno zaradi drugih razlogov	2 %	3 %	3 %
Manjkajoči podatki v oknu, vendar prisotnost v študiji	1 %	< 1 %	2 %
HIV-1 RNA < 40 kopij/ml glede na izhodiščne sospremenljivke n/N (%)			
Izhodiščno virusno breme v plazmi (kopij/ml)			
< 100.000	116/192 (60 %)	118/192 (61 %)	124/192 (65 %)
≥ 100.000	28/80 (35 %)	28/80 (35 %)	39/80 (49 %)
Izhodiščno CD4+ (celice/ mm³)			
< 20	23/72 (32 %)	25/72 (35 %)	33/72 (46 %)
od 20 do < 50	12/25 (48 %)	12/25 (48 %)	14/25 (56 %)
od 50 do < 200	59/102 (58 %)	59/102 (58 %)	62/102 (61 %)
≥ 200	50/73 (68 %)	50/73 (68 %)	54/73 (74 %)
Število polno aktivnih in razpoložljivih skupin protiretrovirusnih zdravil v začetnem OOZ			
0*	5/16 (31 %)	5/16 (31 %)	3/16 (19 %)
1	80/142 (56 %)	82/142 (58 %)	92/142 (65 %)
2	59/114 (52 %)	59/114 (52 %)	68/114 (60 %)
Odgovor DTG kot del OOZ			
DTG	129/229 (56 %)	127/229 (55 %)	146/229 (64 %)
DTG (enkrat na dan)	35/58 (60 %)	34/58 (59 %)	40/58 (69 %)
DTG (dvakrat na dan)	94/171 (55 %)	93/171 (54 %)	106/171 (62 %)
Ni DTG	15/43 (35 %)	19/43 (44 %)	17/43 (40 %)
Odgovor DTG in DRV kot del OOZ			
DTG in DRV	68/117 (58 %)	60/117 (51 %)	75/117 (64 %)
Z DTG, brez DRV	61/112 (54 %)	67/112 (60 %)	71/112 (63 %)
Brez DTG, z DRV	5/17 (29 %)	8/17 (47 %)	8/17 (47 %)
Brez DTG, brez DRV	10/26 (38 %)	11/26 (42 %)	9/26 (35 %)
Spol			

Moški	104/200 (52 %)	102/200 (51 %)	118/200 (59 %)
Ženske	40/72 (56 %)	44/72 (61 %)	45/72 (63 %)
Rasa			
Belci	90/185 (49 %)	92/185 (50 %)	103/185 (56 %)
Črnci ali Afroameričani/drugi	54/87 (62 %)	54/87 (62 %)	60/87 (69 %)
Starost (leta)			
< 50	81/162 (50 %)	81/162 (50 %)	96/162 (59 %)
≥ 50	63/110 (57 %)	65 / 110 (59%)	67/110 (61 %)

N = število preiskovancev v randomizirani kohorti.

OOZ = optimizirano osnovno zdravljenje; DRV = darunavir; DTG = dolutegravir

* Vključuje preiskovance, ki nikoli niso začeli OOZ, so bili nepravilno dodeljeni v randomizirano kohorto, ali so imeli ob presejanju na voljo eno ali več aktivnih protiretrovirusnih zdravil, a teh niso uporabljali kot del svojega začetnega OOZ.

V randomizirani kohorti je bilo virusno breme < 200 HIV-1 RNK kopij/ml po 24 tednih doseženo pri 68 % preiskovancev, po 48 tednih pri 69 % in po 96 tednih pri 64 %. Na teh časovnih točkah je bil delež preiskovancev z virusnim bremenom < 400 HIV-1 RNK kopij/ml 75 %, 70 % oziroma 64 % (ZNZ-I, algoritem Snapshot). Povprečna sprememba števila celic T CD4+ je od izhodišča skozi čas še naprej naraščala (tj. 90 celic/mm³ po 24 tednih, 139 celic/mm³ po 48 tednih in 205 celic/mm³ po 96 tednih). Podanaliza v randomizirani kohorti je pokazala, da je bil porast števila CD4+ skozi čas pri preiskovancih z najnižjim izhodiščnim številom celic T CD4+ (< 20 celic/mm³) podoben kot pri preiskovancih z višjim številom celic T CD4+ (> 50, > 100, > 200 celic/mm³).

Preglednica 11: Virološki odzivi (HIV-1 RNK < 40 kopij/ml) po 24, 48 in 96 tednih s fostemsavirjem (600 mg dvakrat na dan) v kombinaciji z optimiziranim osnovnim zdravljenjem (nerandomizirana kohorta) v preskušanju BRIGHTE (populacija ZNZ-I, algoritem Snapshot)

	Fostemsavir 600 mg dvakrat na dan		
	24. teden (N = 99)	48. teden (N = 99)	96. teden (N = 99)
HIV-1 RNK < 40 kopij/ml	37 %	38 %	37 %
HIV-1 RNK ≥ 40 kopij/ml	55 %	53 %	43 %
Podatki v oknu niso < 40 kopij/ml	44 %	33 %	15 %
Prekinjeno zaradi pomanjkljive učinkovitosti	0 %	2 %	3 %
Prekinjeno zaradi drugih razlogov, ob tem ko ni supresije	2 %	3 %	6 %
Sprememba sheme protiretrovirusnega zdravljenja	8 %	14 %	19 %
Ni viroloških podatkov	8 %	9 %	19 %
Razlogi			
Raziskava/raziskovano zdravilo prekinjeno zaradi neželenega dogodka ali smrti	4 %	7 %	14 %
Raziskava/raziskovano zdravilo prekinjeno zaradi drugih razlogov	0 %	2 %	4 %
Manjkajoči podatki v oknu, vendar prisotnost v študiji	4 %	0 %	1 %

V nerandomizirani kohorti (preiskovanci brez polno aktivnih in odobrenih protiretrovirusnih zdravil, ki bi bila na voljo ob presejanju) so bili po 24, 48 oziroma 96 tednih deleži preiskovancev s HIV-1 RNK < 200 kopij/ml 42 %, 43 % oziroma 39 %, deleži preiskovancev s HIV-1 RNK < 400 kopij/ml pa 44 %, 44 % oziroma 40 % (ZNZ-I, algoritem Snapshot). Povprečne spremembe števila celic CD4+ od izhodišča so se sčasoma povečale: 41 celic/mm³ 24. teden, 64 celic/mm³ 48. teden in 119 celic/mm³ 96. teden.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Rukobia za eno ali več podskupin pediatrične populacije za okužbo s HIV (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika temsavirja je bila po dajanju fostemsavirja pri zdravih preiskovancih in preiskovancih, okuženih s HIV-1, podobna. Pri preiskovancih, okuženih s HIV-1, je bila interindividualna variabilnost (KV %) C_{max} in AUC temsavirja v plazmi od 20,5 do 63 % in C_t od 20 do 165 %. V populacijski farmakokinetični analizi zdravih preiskovancev iz izbranih študij faze I in s HIV-1 okuženih bolnikov je bila po peroralni uporabi ocenjena interindividualna variabilnost očistka 43 % in centralnega volumna porazdelitve 48 %.

Absorpcija

Fostemsavir je predzdravilo, ki se presnovi v temsavir z alkalno fosfatazo na notranji površini tankega črevesa in ga po peroralni uporabi na splošno ni mogoče zaznati v plazmi. Aktivna skupina, temsavir, se zlahka absorbira in mediani čas do največje koncentracije v plazmi (T_{max}) je 2 uri po odmerku (na tešče). Temsavir se absorbira v tankem črevesu in cekumu/proksimalnem ascendentnem kolonu.

Farmakokinetični parametri po večkratnih peroralnih odmerkih 600 mg fostemsavirja dvakrat na dan pri odraslih, okuženih s HIV-1, so prikazani v Preglednici 12.

Preglednica 12: Farmakokinetični parametri večkratnih odmerkov temsavirja po peroralni uporabi 600 mg fostemsavirja dvakrat na dan.

Farmakokinetični parametri	Geometrična sredina (KV %)^a
C_{max} (µg/ml)	1,77 (39,9)
AUC (µg*hr/ml)	12,90 (46,4)
C_{12} (µg/ml)	0,478 (81,5)

a. Na podlagi populacijskih farmakokinetičnih analiz s hrano ali brez nje, v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili.
KV = koeficient variacije.

Absolutna biološka uporabnost temsavirja po peroralni uporabi enkratnega odmerka 600 mg fostemsavirja je bila 26,9 %.

Vpliv hrane

Standarden obrok (približno 423 kcal, 36 % maščob) ni vplival na biološko uporabnost (AUC) temsavirja, po zelo mastnem obroku (približno 985 kcal, 60 % maščob) pa se je ta povečala za 81 %, vendar to ne velja za klinično pomembno. Hrana ni vplivala na C_{max} temsavirja v plazmi, ne glede na vsebnost kalorij in maščob.

Porazdelitev

Na podlagi podatkov *in vivo* je temsavir približno 88-odstotno vezan na beljakovine v človeški plazmi. K vezavi temsavirja na beljakovine v plazmi pri človeku največ prispeva humani serumski albumin. Ocenjeni volumen porazdelitve temsavirja v stanju dinamičnega ravnovesja (V_{ss}) po intravenski uporabi je 29,5 l. Razmerje C_{max} celokupnega radioaktivnega ogljika med krvjo in plazmo je bilo približno 0,74; to kaže na minimalno vezavo temsavirja ali njegovih presnovkov na eritrocite. Prosti delež temsavirja v plazmi je bil pri zdravih osebah približno 12 do 18 %, pri osebah s hudo okvaro jeter 23 %, pri osebah s hudo okvaro ledvic 19 % in pri bolnikih, okuženih s HIV-1, 12 %.

Biotransformacija

In vivo se temsavir presnovi predvsem z esterazno hidrolizo (36,1 % uporabljenega odmerka), sekundarno pa po oksidativnih poteh s posredovanjem CYP3A4 (21,2 % uporabljenega odmerka). Drugi presnovki, ki ne nastanejo s CYP3A4, predstavljajo 7,2 % uporabljenega odmerka. Glukuronidacija je manj pomembna presnovna pot (< 1 % uporabljenega odmerka).

Temsavir se v veliki meri presnovi, zato se pri človeku v urinu in blatu pojavi le 3 % uporabljenega odmerka. Temsavir se biotransformira v dva pretežno krožeča neaktivna presnovka, BMS-646915 (produkt hidrolize) in BMS-930644 (produkt N-dealkilacije).

Interakcije

Na podlagi podatkov *in vitro* in podatkov o kliničnih interakcijah zdravil ni pričakovati pomembnih interakcij, če je fostemsavir uporabljen sočasno s substrati CYP, uridindifosfat glukuronozil-transferaz (UGT), P-gp, z odpornostjo proti več zdravilom povezanih proteinov (MRP, *multidrug resistance protein*) 2, eksportne črpalke žolčnih soli (BSEP, *bile salt export pump*), sotransportnega polipeptida natrijevega taurholata (NTCP, *sodium taurocholate co-transporting polypeptide*), OAT1, OAT3 ali prenašalcev organskih kationov (OCT, *organic cation transporter*) 1 in OCT2. Na podlagi podatkov *in vitro* so temsavir in njegova presnovka (BMS-646915 in BMS-930644) zavirali beljakovinske prenašalce za ekstruzijo več zdravil in toksinov (MATE, *multidrug and toxin extrusion*) 1/2K; ta interakcija verjetno ni klinično pomembna.

Izločanje

Končni razpolovni čas temsavirja je približno 11 ur. Očistek temsavirja iz plazme po intravenski uporabi je bil 17,9 l/uro in navidezni očistek (CL/F) po peroralni uporabi je bil 66,4 l/uro. Po peroralni uporabi enega 300-mg odmerka s ¹⁴C označenega fostemsavirja v študiji masnega ravnovesja pri človeku se je 51 % radioaktivnosti pojavilo v urinu in 33 % v blatu. Na podlagi omejenega zbiranja žolča v tej študiji (od 3 do 8 ur po odmerku) je žolčni očistek znašal 5 % radioaktivnega odmerka; to kaže, da je del izločanja v blatu posledica izločanja z žolčem.

Linearnost/nelinearnost

Po enkratni in ponavljajoči se uporabi tablet fostemsavirja s podaljšanim sproščanjem je bilo pri preiskovancih, okuženih s HIV-1, povečanje izpostavljenosti temsavirju (C_{max} in AUC) v plazmi sorazmerno odmerku ali nekoliko večje kot sorazmerno odmerku.

Posebne populacije bolnikov

Pediatrična populacija

Farmakokinetike temsavirja niso ocenili pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.

Starejše osebe

Populacijska farmakokinetična analiza temsavirja z uporabo podatkov odraslih, okuženih s HIV-1, je pokazala, da starost nima klinično pomembnega vpliva na izpostavljenost temsavirju.

Farmakokinetičnih podatkov o temsavirju pri preiskovancih, starejših od 65 let, je malo. Starejši bolniki so lahko bolj dovzetni za z zdravilom povzročeno podaljšanje intervala QT (glejte poglavje 4.4).

Okvara ledvic

Vpliv okvare ledvic na izpostavljenost temsavirju po enkratnem 600-mg odmerku fostemsavirja so ocenili v odprti študiji pri 30 odraslih preiskovancih z normalnim delovanjem ledvic, blago, zmerno in hudo okvaro ledvic ter preiskovancih s končno odpovedjo ledvic na hemodializi (n = 6 na skupino).

Na podlagi očistka kreatinina (CLcr): $60 \leq \text{CLcr} \leq 89$ (blaga), $30 \leq \text{CLcr} < 60$ (zmerna), $\text{CLcr} < 30$ (huda ter končna odpoved ledvic na hemodializi) ml/min, okvara ledvic ni klinično pomembno vplivala na farmakokinetične parametre izpostavljenosti ($C_{\max}$ in AUC) temsavirja (celotnega in nevezanega). Srednja vrednost nevezane frakcije TMR za skupino s hudo okvaro ledvic je bila približno 58 % višja v primerjavi s skupino z normalno ledvično funkcijo. Z regresijskim modelom napovedana povprečna povečanja plazemske $C_{\max}$ in AUC TMR (nevezana frakcija) so bila ≤ 15 % in za $\text{AUC} \leq 30$ % za blago, zmerno in hudo skupino z okvaro ledvic. $C_{\max}$ (vezan in nevezan) je bil nižji od praga $C_{\max}$ približno 4,2-kratnega povečanja (7500 ng/ml), ugotovljenega na podlagi izpostavljenosti in odziva na temsavir. Temsavir se s hemodializo ne odstrani zlahka: 4-urna hemodializa je odstranila približno 12,3 % uporabljenega odmerka. Hemodializa, ki se je začela 4 ure po odmerjanju temsavirja, je bila povezana s povprečno 46-odstotnim povečanjem $C_{\max}$ celotnega temsavirja v plazmi in s povprečno 11-odstotnim zmanjšanjem AUC v primerjavi s farmakokinetiko brez hemodialize.

Okvara jeter

Vpliv okvare jeter na izpostavljenost temsavirju po enkratnem 600 mg odmerku fostemsavirja so ocenili v odprti študiji pri 30 odraslih preiskovancih z normalnim ($n = 12$) delovanjem jeter oz. blago (Child-Pugh stopnja A, $n = 6$), zmerno (Child-Pugh stopnja B, $n = 6$) in hudo (Child Pugh stopnja C, $n = 6$) okvaro jeter. Pri bolnikih z blago do hudo okvaro jeter je bilo povečanje izpostavljenosti nevezane in celotne $C_{\max}$ in AUC v razponu od 1,2- do 2,2-krat. Vendar pa sta zgornji meji 2-stranskega 90-odstotnega IZ za vpliv okvare jeter na $C_{\max}$ celotnega in nevezanega temsavirja v plazmi nižji od praga $C_{\max}$ približno 4,2-kratnega povečanja (7500 ng/ml), ugotovljenega na podlagi izpostavljenosti in odziva na temsavir (glejte poglavje 5.1, Vplivi na elektrokardiogram).

Spol

Populacijske farmakokinetične analize niso pokazale klinično pomembnega vpliva spola na izpostavljenost temsavirju. Od 764 preiskovanih oseb, vključenih v analizo, je bilo 216 (28 %) žensk.

Rasa

Populacijske farmakokinetične analize niso pokazale klinično pomembnega vpliva rase na izpostavljenost temsavirju.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Karcinogenost in mutagenost

Ne fostemsavir ne temsavir v testih *in vitro* na bakterijah in gojenih sesalskih celicah ter *in vivo* v mikrojedrnem preizkusu na podganah nista bila mutagena ali klastogena. Fostemsavir v dolgoročnih študijah na miših in podganah po peroralnem dajanju po sondi do 26 tednov (miši) in 100 tednov (podgane) ni bil karcinogen.

Reprodukcijska toksičnost

Pri podganah izpostavljenost TMR, ki je bila 125-krat tolikšna kot izpostavljenosti človeka ob POČ ni vplivala na plodnost podganjih samcev kljub toksičnosti za testise in epididimise. Tudi izpostavljenosti, ki so bile do 186-krat tolikšne kot izpostavljenosti človeka ob POČ, niso neugodno vplivale na plodnost samic in zgodnjo brejost. V ločeni študiji porazdelitve so s peroralno uporabo ^{14}C -FTR pri brejih podganah sicer dokazali embrio-fetalno izpostavljenost, vendar pri tej živalski vrsti niso ugotovili vplivov na embrio-fetalni razvoj pri izpostavljenostih, ki so bile do 200-krat tolikšne kot izpostavljenost človeka ob POČ. Tudi pri kuncih izpostavljenosti, ki so bile do 30-krat tolikšne kot izpostavljenosti človeka ob POČ, niso vplivale na embrio-fetalni razvoj. Pri podganah izpostavljenosti, ki so bile do 50-krat tolikšne kot izpostavljenosti človeka ob POČ, niso vplivale na prenatalni in postnatalni razvoj mladičev, vključno z doseganjem pubertete in učnega spomina. Ob izpostavljenostih samic, do 130-krat večjih od AUC pri človeku ob POČ, so pri mladičih ugotovili zmanjšano postnatalno viabilnost, verjetno zaradi povečane izpostavljenosti TMR med laktacijo. TMR je prisoten v mleku podgan v laktaciji in v krvi podganjih mladičev, izpostavljenih preko laktacije.

Toksičnost ponavljajočih se odmerkov

Fostemsavir so ocenili v študiji toksičnosti ponavljajočih se odmerkov pri podganah (do 26 tednov) in psih (do 39 tednov). Srčno-žilne telemetrične študije so pokazale, da sta FTR in TMR pri psih minimalno (za približno 8 do 18 milisekund) podaljšala interval QT pri koncentraciji TMR v plazmi, ki je bila > 2-krat C_{max} ob POČ. Glavni izsledki so bili toksičnost za testise (degeneracija semenskega epitelija, zmanjšanje gibljivosti semenčic in morfološke spremembe semenčic), toksičnost za ledvice (znižanje pH urina, dilatacija ledvičnih tubulov, povečana masa ledvic in količina urina), toksičnost za nadledvične žleze (angioktazije, povečanje velikost in mase žlez) in toksičnost za jetra (depoziti žolčnega barvila v jetrnih kanalčkih in lipofuscinski pigmentni depoziti v Kupfferjevih celicah). Te izsledke so opazili samo pri podganah (ob sistemskih izpostavljenostih, ki so bile (na podlagi AUC) ≥ 30 -kratnik izpostavljenosti pri človeku med uporabo 600 mg dvakrat na dan), razen toksičnosti za jetra pri psih (ob ≥ 3 -kratnikih izpostavljenosti). Večina teh učinkov je bila odvisna od trajanja in je bila po prenehanju zdravljenja reverzibilna.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

hidroksipropilceluloza
hipromeloza
brezvodni koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat

Obloga tablete

Poli(vinilalkohol)
titanov dioksid (E171)
makrogol 3350
smukec
rumeni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje tega zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Beli vsebniki iz polietilena visoke gostote (HDPE), zaprti z za otroke varnimi polipropilenskimi zaporkami, ki so zapečateni s polietilensko folijo s pomočjo toplotne indukcije. Eno pakiranje vsebuje enega ali tri vsebnike, od katerih vsak vsebuje 60 tablet s podaljšanim sproščanjem.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 4. februar 2021
Datum zadnjega podaljšanja:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Rukobia 600 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
fostemsavir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 600 mg fostemsavirja v obliki fostemsavirjevega trometamina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

tableta s podaljšanim sproščanjem

60 tablet s podaljšanim sproščanjem

180 (3 vsebniki po 60) tablet s podaljšanim sproščanjem

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

rukobia

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA
--

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA NA VSEBNIKU****1. IME ZDRAVILA**

Rukobia 600 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
fostemsavir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 600 mg fostemsavirja v obliki fostemsavirjevega trometamina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

60 tablet s podaljšanim sproščanjem

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1518/001

EU/1/20/1518/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVIDIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Rukobia 600 mg tablete s podaljšanim sproščanjem fostemsavir

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom
- To zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Rukobia in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Rukobia
3. Kako jemati zdravilo Rukobia
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Rukobia
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Rukobia in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Rukobia vsebuje fostemsavir in je zdravilo za zdravljenje okužbe z virusom HIV (protiretrovirusno zdravilo), znano kot *zaviralec pritrjevanja* (AI, *attachment inhibitor*). Deluje tako, da se pritrdi na virus in mu tako prepreči vstop v vaše krvne celice.

Zdravilo Rukobia se uporablja v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili (*kombinirano zdravljenje*) za zdravljenje okužbe z virusom HIV pri odraslih z omejenimi možnostmi zdravljenja (druga protiretrovirusna zdravila niso dovolj učinkovita ali niso primerna).

Zdravilo Rukobia ne ozdravi okužbe z virusom HIV; zmanjšuje količino virusa v vašem telesu in jo vzdržuje na nizki ravni. Glede na to, da HIV zmanjša število celic CD4 v vašem telesu, vzdrževanje virusa HIV na nizki ravni tudi poveča število celic CD4 v vaši krvi. Celice CD4 so vrsta belih krvnih celic, ki so v telesu pomembne za boj proti okužbi.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Rukobia

Ne jemljite zdravila Rukobia

- če ste **alergični na fostemsavir** ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6)
- če jemljete katero od naslednjih zdravil:
 - **karbamazepin** ali **fenitoin** (uporabljata se za zdravljenje **epilepsije** in preprečevanje napadov)
 - **mitotan** (za zdravljenje nekaterih tipov **raka**)
 - **enzalutamid** (za zdravljenje **raka prostate**)
 - **rifampicin** (za zdravljenje nekaterih **bakterijskih okužb**, kot je **tuberkuloza**)

- zdravila, ki vsebujejo **šentjanževko** (*Hypericum perforatum*) (zeliščni pripravek za zdravljenje **depresije**).

➔ Če mislite, da kar koli od tega velja za vas, ne vzemite zdravila **Rukobia** ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Stanja, na katera morate biti pozorni

Pri nekaterih bolnikih, ki jemljejo zdravila za zdravljenje okužbe s HIV, se razvijejo določena stanja, ki so lahko resna. Med temi so:

- okužbe in vnetje
- bolečine v sklepih, otrplost in težave s kostmi

Pomembne znake in simptome morate poznati, da boste nanje pozorni med jemanjem zdravila **Rukobia**.

➔ Glejte poglavje 4 tega navodila.

Pred začetkom jemanja zdravila Rukobia mora zdravnik vedeti

- če ste imeli ali imate **težave s srcem** ali če opazite kakšne koli nenavadne spremembe v vašem srčnem utripu (kot je prehitro ali prepočasno bitje). Zdravilo **Rukobia** lahko vpliva na srčni ritem.
- če imate ali ste imeli **bolezen jeter**, vključno s hepatitisom B ali hepatitisom C.

➔ Če to velja za vas, **se posvetujte z zdravnikom**. Morda boste potrebovali dodatne kontrolne preglede, vključno s preiskavami krvi, medtem ko jemljete svoja zdravila.

Potrebovali boste redne preiskave krvi

Dokler jemljete zdravilo **Rukobia**, vam bo zdravnik uredil redne preiskave krvi za določanje količine virusa HIV v vaši krvi in za preverjanje neželenih učinkov. Več informacij o teh neželenih učinkih je navedenih v **poglavju 4** tega navodila.

Ostanite v rednem kontaktu z zdravnikom

Zdravilo **Rukobia** pripomore k nadzoru vašega stanja, ampak ne ozdravi okužbe z virusom HIV. Zdravilo morate jemati vsak dan, da preprečite poslabšanje vaše bolezni. Ker zdravilo **Rukobia** ne ozdravi okužbe z virusom HIV, se vam lahko še vedno pojavijo druge okužbe in bolezni, povezane z okužbo z virusom HIV.

➔ **Ostanite v kontaktu z zdravnikom in ne prenehajte z jemanjem zdravila Rukobia** ne da bi se posvetovali z zdravnikom.

Otroci in mladostniki

Zdravilo **Rukobia** ni priporočljivo za ljudi, mlajše od 18 let, ker njegova uporaba pri tej starostni skupini ni bila raziskana.

Druga zdravila in zdravilo Rukobia

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravilo Rukobia se ne sme jemati hkrati z nekaterimi drugimi zdravili

Ne jemljite zdravila **Rukobia** če jemljete katero od naslednjih zdravil:

- **karbamazepine** ali **fenitoin**, za zdravljenje **epilepsije** in preprečevanje napadov
- **mitotan**, za zdravljenje nekaterih tipov **raka**
- **enzalutamid**, za zdravljenje **raka prostate**

- **rifampicin**, za zdravljenje nekaterih **bakterijskih okužb**, kot je **tuberkuloza**
- pripravki, ki vsebujejo **šentjanževko** (*Hypericum perforatum*) (zeliščni pripravek za zdravljenje **depresije**).

Uporaba tega zdravila se ne priporoča hkrati z zdravilom Rukobia:

- elbasvir/grazoprevir, za zdravljenje **okužbe s hepatitisom C**.

➔ **Obvestite zdravnika ali farmacevta**, če se zdravite s tem zdravilom.

Nekatera zdravila lahko vplivajo na delovanje zdravila Rukobia

Ali lahko povečajo verjetnost, da se pri vas pojavijo neželeni učinki. Tudi zdravilo Rukobia lahko vpliva na delovanje nekaterih drugih zdravil.

Povejte zdravniku, če jemljete katerega izmed zdravil z naslednjega seznama:

- amjodaron, disopiramid, ibutilid, prokainamid, kinidin ali sotalol, ki se uporabljajo za zdravljenje **bolezni srca**
- **statini** (atorvastatin, fluvastatin, pitavastatin, rosuvastatin ali simvastatin), ki se uporabljajo za **znižanje ravni holesterola**
- etinilestradiol, ki se uporablja za **kontracepcijo**
- tenofoviralfenamid, ki se uporablja kot **protivirusno zdravilo**.

➔ **Obvestite zdravnika ali farmacevta**, če jemljete katerega izmed teh zdravil. Zdravnik se lahko odloči za prilagoditev odmerka ali da potrebujete dodatne kontrolne preglede.

Nosečnost

Če ste **noseči, menite, da bi lahko bili noseči** ali **načrtujete zanositev**, se posvetujte z zdravnikom, **preden vzamete zdravilo Rukobia**. Zdravnik se bo z vami posvetoval o koristi in tveganju za vašega otroka pri jemanju zdravila Rukobia med nosečnostjo.

Dojenje

Dojenje **ni priporočljivo** pri ženskah, ki so okužene z virusom HIV, ker se lahko okužba z virusom HIV z materinim mlekom prenese na dojenčka.

Ni znano, ali sestavine zdravila Rukobia lahko prehajajo v materino mleko in škodujejo vašemu otroku. Če dojite ali razmišljate o tem, da bi dojili, **se glede tega čim prej pogovorite** z zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Rukobia vam lahko povzroči omotico in ima druge neželene učinke, ki lahko zmanjšajo zbranost.

Ne vozite ali upravljajte strojev, če niste prepričani, da zdravilo na vas tako ne vpliva.

3. Kako jemati zdravilo Rukobia

Pri jemanju zdravila Rukobia natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

- **Običajni odmerek** zdravila Rukobia je ena 600 mg tableta dvakrat na dan.
- **Tableto zdravila Rukobia je treba pogoltniti celo**, z nekaj tekočine. **Ne žvečite, drobite ali lomite tablet** — v nasprotnem primeru obstaja nevarnost, da se lahko zdravilo prehitro sprosti v vaše telo.
- Zdravilo Rukobia lahko vzamete **s hrano ali brez**.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Rukobia, kot bi smeli

Če ste vzeli preveč tablet zdravila Rukobia, **se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom**. Po možnosti jima pokažite ovojnino zdravila Rukobia.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Rukobia

Vzemite ga takoj, ko se spomnite. Če pa je že čas za vaš naslednji odmerek, preskočite izpuščen odmerek in nadaljujte z jemanjem zdravila po urniku. **Ne vzemite dvojnega odmerka**, da bi nadomestili izpuščen odmerek. Če niste prepričani, kaj storiti, **se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom**.

Če ste prenehali jemati zdravilo Rukobia

Ne prenehajte z jemanjem zdravila Rukobia brez posveta z zdravnikom.

Za nadzor vaše okužbe s HIV in za preprečevanje poslabšanja vaše bolezni jemljite zdravilo Rukobia tako dolgo, dokler vam priporoča zdravnik. Ne prenehajte z jemanjem, če vam tako ne naroči zdravnik.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih, **zato je zelo pomembno, da se o kakršnih koli spremembah glede vašega zdravja, posvetujete z zdravnikom**.

Simptomi okužbe in vnetja so pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

Osebe z napredovalo okužbo s HIV (AIDS) imajo oslabilen imunski sistem in večjo verjetnost, da se pri njih razvije hujša okužba (*oportunistične okužbe*). Ob začetku zdravljenja se imunski sistem okrepi, da se telo začne boriti proti okužbam.

Lahko se pojavijo simptomi okužbe in vnetja, ki jih lahko povzročijo:

- stare, prikrita okužbe, ki se ponovno razplamtijo, ko se telo bori z njimi
- imunski sistem, ki pomotoma napada zdrava telesna tkiva (*avtoimunske bolezni*).

Simptomi avtoimunskih bolezni se lahko pojavijo več mesecev po tem, ko ste začeli jemati zdravila za zdravljenje okužbe z virusom HIV.

Simptomi lahko vključujejo:

- **oslabelost mišic in/ali bolečine**
- **bolečine v sklepih ali otekanje sklepov**
- **oslabelost**, ki se začne v rokah in stopalih in se širi navzgor proti trupu
- **palpitacije ali tremor**
- **pretiran nemir in gibanje** (*hiperaktivnost*).

Če se pri vas pojavijo simptomi okužbe in vnetja ali če opazite katerega izmed zgornjih simptomov:

➔ **Takoj obvestite zdravnika.** Brez zdravnikovega nasveta ne jemljite drugih zdravil za zdravljenje okužbe.

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- občutek slabosti (*navzea*)
- diareja
- slabost (*bruhanje*)
- bolečine v trebuhu (*abdominalne bolečine*)

- glavobol
- kožni izpuščaj.

➔ **Pogovorite se z zdravnikom**, če se pri vas pojavijo kateri koli neželeni učinki.

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri **največ 1 od 10 bolnikov**):

- prebavne motnje (*dispepsija*)
- pomanjkanje energije (*utrujenost*)
- motnje v srčnem ritmu, vidne na elektrokardiogramu (*podaljšanje intervala QT*)
- bolečine v mišicah (*mialgija*)
- občutek zaspanosti (*somnolenca*)
- omotica
- motnje okušanja (*disgevzija*)
- vetrovi
- težave s spanjem (*nespečnost*)
- srbečica (*pruritus*).

➔ **Pogovorite se z zdravnikom**, če se pri vas pojavijo kateri koli neželeni učinki.

Nekateri neželeni učinki se lahko pokažejo samo v rezultatih vaših krvnih preiskav in se ne pojavijo takoj, ko začnete jemati zdravilo Rukobia.

Pogosti neželeni učinki, ki se lahko pokažejo v preiskavah krvi, so:

- zvišanje encimov, ki nastajajo v mišicah (kreatin-fosfokinaza, pokazatelj poškodbe mišic)
- zvišanje kreatinina, pokazatelja ledvične funkcije
- zvišanje encimov, ki nastajajo v jetrih (transaminaze, pokazatelj poškodbe jeter).

Drugi neželeni učinki, ki se lahko pokažejo v preiskavah krvi

Pri nekaterih ljudeh so se pojavili drugi neželeni učinki, katerih točna pogostnost ni znana:

- zvišanje bilirubina (snov, ki nastaja v jetrih) v krvi.

Bolečine v sklepih, otrplost in težave s kostmi

Pri nekaterih osebah, ki jemljejo kombinacijo zdravil za HIV, se lahko pojavi bolezen, imenovana *osteonekroza*. Pri tej bolezni deli kostnega tkiva odmrejo zaradi zmanjšane prekrvitve kosti. Verjetnost za pojav te bolezni je večja pri posameznikih:

- ki jemljejo kombinirano terapijo dalj časa
- ki obenem jemljejo protivnetna zdravila, imenovana kortikosteroidi
- ki pijejo alkohol
- ki imajo zelo oslavljen imunski sistem
- ki imajo prekomerno telesno maso.

Znaki osteonekroze vključujejo:

- okorelost sklepov
- trganje in bolečine v sklepih (posebej v kolku, kolenu ali rami)
- oteženo gibanje.

Če opazite katerega od teh simptomov:

→ **Povejte zdravniku.**

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Rukobia

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila Rukobia ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in platenki poleg oznake EXP.

Za shranjevanje tega zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**Kaj vsebuje zdravilo Rukobia**

- Učinkovina je fostemsavir. Ena tableta vsebuje 600 mg fostemsavirja v obliki fostemsavirjevega trometamina.
- Druge sestavine zdravila so hidroksipropilceluloza, hipromeloza, brezvoden koloidni silicijev dioksid, magnezijev stearat, poli(vinilalkohol), titanov dioksid (E171), makrogol 3350, smukec, rumeni železov oksid (E172), rdeči železov oksid (E172).

Izgled zdravila Rukobia in vsebina pakiranja

Rukobia 600 mg tablete s podaljšanim sproščanjem so bež, ovalne, bikonveksne tablete, ki v dolžino merijo približno 19 mm, v širino 10 mm, v debelino pa 8 mm, in z vtisnjeno oznako 'SV 1V7' na eni strani.

Eno pakiranje vsebuje eno ali tri platenke, od katerih vsaka vsebuje 60 tablet s podaljšanim sproščanjem.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

GlaxoSmithKline Manufacturing S.P.A
Strada Provinciale Asolana, 90

San Polo di Torrile
Parma, 43056
Italija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

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

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.