

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rukobia 600 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera sól fostemsawiru z trometamolem, w ilości odpowiadającej 600 mg fostemsawiru.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu.

Beżowe, obustronnie wypukłe, owalne tabletki powlekane o wymiarach około 19 mm długości, 10 mm szerokości i 8 mm grubości, z wytłoczonym napisem „SV 1V7” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Rukobia, w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi, jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zakażeniem wielolekoopornym ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1 (HIV-1), u których nie jest możliwe zastosowanie innego schematu leczenia przeciwwirusowego pozwalającego na osiągnięcie supresji wirusologicznej (patrz punkty 4.4 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Rukobia powinni przepisywać lekarze mający doświadczenie w leczeniu zakażenia HIV.

Dawkowanie

Zalecana dawka to 600 mg fostemsawiru dwa razy na dobę.

Pominięcie dawki

Jeśli pacjent pominie dawkę fostemsawiru, powinien ją przyjąć jak tylko sobie o tym przypomni, chyba że zbliża się moment przyjęcia kolejnej dawki. W takim przypadku należy pominąć zapomnianą dawkę, a następną przyjąć według wcześniej ustalonego schematu. Pacjent nie powinien stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub u pacjentów poddawanych hemodializie (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności fostemsawiru u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Fostemsawir może być przyjmowany z jedzeniem lub bez jedzenia (patrz punkt 5.2). Tabletkę o przedłużonym uwalnianiu należy połykać w całości popijając wodą. Nie należy jej żuć, kruszyć, ani dzielić.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Jednoczesne stosowanie z silnymi induktorami CYP3A, w tym między innymi: karbamazepiną, fenytoiną, mitotanem, enzalutamidem, ryfampicyną i dziurawcem zwyczajnym (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zespół zapalnej rekonstrukcji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania leczenia przeciwretrowirusowego (ang. antiretroviral therapy, ART) może wystąpić reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje tego typu obserwowano w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia ART. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii* (dawniej *P. carinii*). Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i w razie konieczności rozpoczęcia leczenia. Zgłaszano także przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, zapalenie wielomięśniowe lub zespół Guillaina-Barrégo) w przebiegu rekonstrukcji immunologicznej, jednak czas do ich wystąpienia jest bardziej zmienny i mogą one wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia, a ich objawy mogą być nietypowe.

Wydłużenie odstępu QTc

Wykazano, że fostemsawir w dawce ponadterapeutycznej (wartość C_{max} około 4,2-krotnie większa niż po zastosowaniu dawki terapeutycznej) powodował istotne wydłużenie odstępu QTc w elektrokardiogramie (patrz punkt 5.1). Należy zachować ostrożność stosując fostemsawir u pacjentów z wydłużeniem odstępu QTc w wywiadzie, podając jednocześnie z lekami, o których wiadomo, że ich stosowanie związane jest z ryzykiem torsade de pointes (np. amiodaron, dyzopiramid, ibutyliid, prokainamid, chinidyna lub sotalol) lub u pacjentów z wcześniej zdiagnozowaną chorobą serca. Pacjenci w podeszłym wieku mogą być bardziej podatni na wydłużenie odstępu QTc wywołane zastosowaniem leku.

Pacjenci z równocześnie występującym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B lub C

Zaleca się kontrolowanie czynności wątroby u pacjentów z równocześnie występującym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B lub C. U pacjentów z przewlekłym zakażeniem wirusem zapalenia

wątroby typu B lub C, stosujących skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe, występuje zwiększone ryzyko ciężkich i mogących zakończyć się zgonem działań niepożądanych dotyczących wątroby. W przypadku jednoczesnego stosowania leczenia przeciwwirusowego w wirusowym zapaleniu wątroby typu B lub C, należy zapoznać się drukami informacyjnymi tych produktów leczniczych.

Zakażenia oportunistyczne

Pacjentów należy poinformować, że stosowanie fostemsawiru lub jakiegokolwiek innego leku przeciwretrowirusowego nie prowadzi do całkowitego wyleczenia zakażenia HIV oraz że nadal mogą u nich rozwijać się zakażenia oportunistyczne i inne powikłania zakażenia HIV. Dlatego pacjenci powinni pozostawać pod ścisłą obserwacją kliniczną lekarzy mających doświadczenie w leczeniu chorób związanych z zakażeniem HIV.

Martwica kości

Mimo iż uważa się, że etiologia tego schorzenia jest wieloczynnikowa (związana ze stosowaniem kortykosteroidów, bifosfonianów, spożywaniem alkoholu, ciężką immunosupresją, podwyższonym wskaźnikiem masy ciała), odnotowano przypadki martwicy kości u pacjentów z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV i (lub) poddanych długotrwałemu skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu (ang. combination antiretroviral therapy, CART). Należy zalecić pacjentom, aby zasięgnęli porady lekarza, jeśli odczuwają bóle stawów, sztywność stawów lub trudności w poruszaniu się.

Ograniczony zakres działania przeciwwirusowego

Dane z badań *in vitro* wskazują na to, że przeciwwirusowe działanie temsawiru ograniczone jest do szczepów HIV-1 z grupy M. Produktu Rukobia nie należy stosować w leczeniu zakażeń szczepami HIV-1 z grup innych niż M (patrz punkt 5.1).

Wśród szczepów HIV-1 z grupy M wykazywane jest zdecydowanie mniejsze działanie przeciwwirusowe wobec wirusów podtypu CRF01_AE. Dostępne dane wskazują na naturalnie występującą u tego podtypu oporność na temsawir (patrz punkt 5.1). Zaleca się, aby produkt Rukobia nie był stosowany w leczeniu zakażeń szczepami HIV-1 należącymi do podtypu CRF01_AE z grupy M.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania fostemsawiru z elbaswirem i grazoprewirem, ponieważ zwiększone stężenia grazoprewiru mogą nasilać ryzyko zwiększenia aktywności AlAT (patrz punkt 4.5).

W przypadku niektórych statyn, będących substratami białek transportujących aniony organiczne (ang. *organic anion transporters*, OAT)P1B1/3 lub białka oporności raka piersi (ang. *breast cancer resistance protein*, BCRP) (rozuwastatyny, atorwastatyny, pitawastatyny, symwastatyny i fluwastatyny) zaleca się modyfikacje dawek i (lub) ich uważne, stopniowe zwiększanie podczas ich jednoczesnego stosowania z fostemsawirem (patrz punkt 4.5).

Podczas jednoczesnego stosowania fostemsawiru z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi, temsawir powodował zwiększenie stężenia etynyloestradiolu. W terapiach opartych na estrogenach, w tym antykoncepcji doustnej, prowadzonych u pacjentów przyjmujących fostemsawir, nie należy stosować dawek etynyloestradiolu większych niż 30 µg na dobę (patrz punkt 4.5). Ponadto zaleca się ostrożność, w szczególności u pacjentów z dodatkowymi czynnikami ryzyka zdarzeń zakrzepowozatorowych.

Podczas jednoczesnego stosowania fostemsawiru z alafenamidem tenofowiru (TAF), przewiduje się, że temsawir będzie zwiększał stężenia TAF w osoczu poprzez hamowanie aktywności OATP1B1/3 i (lub) BCRP. W przypadku jednoczesnego stosowania z fostemsawirem, zalecana dawka TAF to

10 mg (patrz punkt 4.5).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę temsawiru

Temsawir jest substratem glikoproteiny P (P-gp) i białka oporności raka piersi (ang. *breast cancer resistance protein, BCRP*), ale nie jest substratem białka transportującego aniony organiczne (ang. *organic anion transporters, OAT*)P1B1 lub OATP1B3. Jego biotransformacja do dwóch krążących metabolitów BMS-646915 i BMS-930644 przeprowadzana jest z udziałem niezidentyfikowanych esteraz (36,1%) i izoenzymu CYP3A4 cytochromu P₄₅₀ (21,2%).

Podczas stosowania fostemsawiru jednocześnie z silnym induktorem aktywności CYP3A, ryfampicyną, obserwowano istotne zmniejszenie stężenia temsawiru w osoczu. Znaczące zmniejszenie stężenia temsawiru w osoczu może również wystąpić, gdy fostemsawir stosowany jest jednocześnie z innymi silnymi induktorami aktywności CYP3A, czego skutkiem może być utrata odpowiedzi wirusologicznej (patrz punkt 4.3).

Na podstawie wyników badań klinicznych dotyczących interakcji z kobicystatem i rytonawirem, fostemsawir można stosować jednocześnie z silnymi inhibitorami aktywności CYP3A4, BCRP i (lub) P-gp (np. klarytromycyną, itrakonazolem, pozakonazolem, i worykonazolem), bez konieczności dostosowania dawki.

Wpływ temsawiru na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

W warunkach *in vitro* temsawir hamował aktywności OATP1B1 i OATP1B3 (IC₅₀ = odpowiednio 32 i 16 μM). Ponadto temsawir i jego dwa metabolity (BMS-646915 i BMS-930644) hamowały aktywność BCRP (IC₅₀ = odpowiednio 12, 35 i 3,5 do 6,3 μM). Na podstawie tych danych, przewiduje się, że temsawir będzie wpływał na farmakokinetykę substancji czynnych będącymi substratami OATP1B1/3 lub BCRP (np. rozuwastatyny, atorwastatyny, symwastatyny, pitawastatyny i fluwastatyny). Z tego względu w przypadku stosowania niektórych statyn zaleca się modyfikacje dawek i (lub) ich uważne, stopniowe zwiększanie.

Tabela interakcji

Wybrane interakcje pomiędzy lekami przedstawiono w Tabeli 1. Zalecenia oparto na badaniach interakcji lub na przewidywanych interakcjach, na podstawie siły interakcji i możliwości wywołania ciężkich działań niepożądanych lub utraty skuteczności. (Zastosowano skróty: ↑ = zwiększenie, ↓ = zmniejszenie, ↔ = bez istotnej zmiany, AUC = pole pod krzywą stężenia w czasie, C_{max} = maksymalne zaobserwowane stężenie, C_τ = stężenie na końcu przerwy między dawkami, * = zastosowanie porównania krzyżowego z historycznymi danymi farmakokinetycznymi).

Tabela 1. Interakcje

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenie temsawiru lub jednocześnie stosowanego produktu leczniczego	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
Przeciwwirusowe produkty lecznicze stosowane w leczeniu zakażenia HIV-1		
<i>Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy</i>		
Efawirenz (EFV)	Temsawir ↓ (indukcja enzymów CYP3A) ¹	Nie przeprowadzono badań dotyczących tej interakcji. Przewiduje się, że efawirenz będzie powodował zmniejszenie stężenia temsawiru w osoczu. Nie ma konieczności dostosowania dawki.

Etrawiryna (ETR) bez wzmocnionych inhibitorów proteazy	Temsawir ↓ AUC ↓ 50% C _{max} ↓ 48% C _τ ↓ 52% (indukcja enzymów CYP3A) ¹ ETR ↔	Etrawiryna powodowała zmniejszenie stężenia temsawiru w osoczu. Nie ma konieczności dostosowania dawki żadnego z produktów leczniczych.
Newirapina (NVP)	Temsawir ↓ (indukcja enzymów CYP3A) ¹	Nie przeprowadzono badań dotyczących tej interakcji. Przewiduje się, że newirapina będzie powodowała zmniejszenie stężenia temsawiru w osoczu. Nie ma konieczności dostosowania dawki.
<i>Nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy</i>		
Tenofowiru dizoproksyl (TDF)	Temsawir ↔ AUC ↔ C _{max} ↓ 1% C _τ ↑ 13% Tenofowir ↑ AUC ↑ 19% C _{max} ↑ 18% C _τ ↑ 28%	Nie ma konieczności dostosowania dawki żadnego z produktów leczniczych.
Tenofowiru alafenamid (TAF)	TAF ↑ (hamowanie aktywności OATP1B1/3 i (lub) BCRP)	Nie przeprowadzono badań dotyczących tej interakcji. Przewiduje się, że temsawir będzie powodował zwiększenie stężenia alafenamidu tenofowiru w osoczu. W przypadku jednoczesnego podawania z fostemsawirem zalecana dawka TAF to 10 mg.
<i>Inhibitory proteazy</i>		
Atazanawir (ATV) / rytonawir (RTV)	Temsawir ↑ AUC ↑ 54% C _{max} ↑ 68% C _τ ↑ 57% (hamowanie enzymów CYP3A i P-gp) ¹ ATV ↔ RTV ↔	Atazanawir z rytonawirem powodowały zwiększenie stężenia temsawiru. Nie ma konieczności dostosowania dawki żadnego z produktów leczniczych.
Darunawir (DRV) / kobicystat	Temsawir ↑ AUC ↑ 97% C _{max} ↑ 79% C _τ ↑ 124% (hamowanie enzymów CYP3A, P-gp i (lub) BCRP) ¹	Darunawir z kobicystatem powodowały zwiększenie stężenia temsawiru w osoczu. Nie ma konieczności dostosowania dawki.
Darunawir (DRV) / rytonawir	Temsawir ↑ AUC ↑ 63% C _{max} ↑ 52% C _τ ↑ 88% (hamowanie enzymów CYP3A i P-gp) ¹	Darunawir z rytonawirem powodowały zwiększenie stężenia temsawiru w osoczu. Nie ma konieczności dostosowania dawki żadnego z produktów leczniczych w przypadku jednoczesnego stosowania.

	<p>DRV ↔ AUC ↓ 6% C_{max} ↓ 2% C_τ ↓ 5%</p> <p>RTV ↔ AUC ↑ 15% C_{max} ↔ C_τ ↑ 19%</p>	
Darunawir (DRV) / rytonawir + etrawiryna	<p>Temsawir ↑ AUC ↑ 34% C_{max} ↑ 53% C_τ ↑ 33%</p> <p>Darunawir ↓ AUC ↓ 6% C_{max} ↓ 5% C_τ ↓ 12%</p> <p>Rytonawir ↑ AUC ↑ 9% C_{max} ↑ 14% C_τ ↑ 7%</p> <p>Etrawiryna ↔ AUC ↑ 28% C_{max} ↑ 18% C_τ ↑ 28%</p>	Darunawir z rytonawirem w skojarzeniu z etrawiryną powodowały zwiększenie stężenia temsawiru w osoczu. Nie ma konieczności dostosowania dawki żadnego z produktów leczniczych w przypadku jednoczesnego stosowania.
<i>Wzmacniacze farmakokinetyczne</i>		
Kobicystat (COBI)	<p>Temsawir ↑ AUC ↑ 93% C_{max} ↑ 71% C_τ ↑ 136%</p> <p>(hamowanie enzymów CYP3A, P-gp i (lub) BCRP)¹</p>	Kobicystat powodował zwiększenie stężenia temsawiru w osoczu. Nie ma konieczności dostosowania dawki.
Rytonawir	<p>Temsawir ↑ AUC ↑ 45% C_{max} ↑ 53% C_τ ↑ 44%</p> <p>(hamowanie enzymów CYP3A i P-gp)¹</p> <p>RTV ↔</p>	Rytonawir powodował zwiększenie stężenia temsawiru w osoczu. Nie ma konieczności dostosowania dawki żadnego z produktów leczniczych.
<i>Inne</i>		
Marawirok (MVC)	<p>Temsawir ↔ C_{max} ↑ 13% AUC ↑ 10% C_τ ↓ 10%</p> <p>MVC ↔</p>	Nie ma konieczności dostosowania dawki żadnego z produktów leczniczych.

	AUC ↑ 25% C _{max} ↑ 1% C _τ ↑ 37%	
Raltegrawir (RAL)	Temsawir ↔* RAL ↔*	Nie ma konieczności dostosowania dawki żadnego z produktów leczniczych.
Inne produkty lecznicze		
Buprenorfina / nalokson	Buprenorfina ↔ AUC ↑ 30% C _{max} ↑ 24% Norbuprenorfina ↔ AUC ↑ 39% C _{max} ↑ 24%	Nie ma konieczności dostosowania dawki.
Metadon	Metadon ↔ R-Metadon AUC ↑ 13% C _{max} ↑ 15% S-Metadon AUC ↑ 15% C _{max} ↑ 15%	Nie ma konieczności dostosowania dawki.
Antagoniści receptora H ₂ : Famotydyna	Temsawir ↔ AUC ↑ 4% C _{max} ↑ 1% C _τ ↓ 10%	Nie ma konieczności dostosowania dawki w przypadku jednoczesnego stosowania z produktami leczniczymi zwiększającymi pH soku żołądkowego.
Doustne środki antykoncepcyjne: Etynyloestradiol (EE)	EE ↑ AUC ↑ 39% C _{max} ↑ 40% (hamowanie enzymów CYP i (lub) BCRP) ¹	Nie należy stosować dawek etynyloestradiolu większych niż 30 µg na dobę. Zaleca się ostrożność, w szczególności u pacjentów z dodatkowymi czynnikami ryzyka zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (patrz punkt 4.4).
Noretyndronu octan (NE)	NE ↔ AUC ↑ 8% C _{max} ↑ 8%	Nie ma konieczności dostosowania dawki.
Ryfabutyna	Temsawir ↓ AUC ↓ 30% C _{max} ↓ 27% C _τ ↓ 41% (indukcja enzymów CYP3A) ¹	Ryfabutyna powodowała zmniejszenie stężenia temsawiru w osoczu. Nie ma konieczności dostosowania dawki.
Ryfabutyna + rytonawir	Temsawir ↑ AUC ↑ 66% C _{max} ↑ 50% C _τ ↑ 158%	Ryfabutyna stosowana jednocześnie z rytonawirem powodowała zwiększenie stężenia temsawiru w osoczu. Nie ma konieczności dostosowania dawki.
Ryfampicyna	Temsawir ↓ AUC ↓ 82% C _{max} ↓ 76% (indukcja enzymów CYP3A)	Jednoczesne stosowanie z ryfampicyną może prowadzić do utraty odpowiedzi wirusologicznej na fostemsawir z powodu istotnego zmniejszenia stężenia temsawiru w

		<p>osoczu spowodowanego silną indukcją CYP3A4. Z tego względu jednoczesne stosowanie fostemsawiru i ryfampicyny jest przeciwwskazane.</p> <p>Chociaż nie przeprowadzono badań, jednoczesne stosowanie fostemsawiru i innych silnych induktorów CYP3A4 jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).</p>
<p>Inhibitory reduktazy HMG-CoA: Rozuwastatyna Atorwastatyna Pitawastatyna Fluwastatyna Symwastatyna</p>	<p>Rozuwastatyna ↑ AUC ↑ 69% C_{max} ↑ 78% (hamowanie aktywności OATP1B1/3 i (lub) BCRP)</p>	<p>Jednoczesne stosowanie z fostemsawirem powoduje zwiększenie stężenia rozuwastatyny w osoczu, co spowodowane jest hamowaniem aktywności OATP1B1/3 i (lub) BCRP przez temsawir. Z tego względu należy stosować najmniejszą zalecaną dawkę początkową rozuwastatyny i uważnie monitorować.</p> <p>Chociaż nie przeprowadzono badań, należy stosować najmniejszą zalecaną dawkę początkową innych statyn, będących substratami OATP1B1/3 i (lub) BCRP i uważnie monitorować w celu wykrycia ewentualnych działań niepożądanych związanych z zastosowaniem inhibitorów reduktazy HMG-CoA.</p>
<p>Prawastatyna</p>	<p>Prawastatyna ↑</p>	<p>Chociaż nie przeprowadzono badań, nie jest spodziewane wystąpienie klinicznie istotnego zwiększenia stężenia prawastatyny w osoczu, ponieważ nie jest ona substratem BCRP. Nie ma konieczności dostosowania dawki.</p>
<p>Leki działające bezpośrednio na wirusa zapalenia wątroby typu C (ang. <i>hepatitis C virus direct acting antivirals</i>, HCV-DAA): Elbaswir / Grazoprewir</p>	<p>Grazoprewir ↑ (hamowanie aktywności OATP1B1/3)</p>	<p>Nie przeprowadzono badań dotyczących tej interakcji. Temsawir może powodować zwiększenie stężenia grazoprewiru w osoczu w stopniu istotnym klinicznie poprzez hamowanie aktywności OATP1B1/3 przez temsawir. Jednoczesne stosowanie fostemsawiru i elbaswiru w skojarzeniu z grazoprewirem nie jest zalecane, ponieważ zwiększone stężenie grazoprewiru może nasilać ryzyko zwiększenia aktywności ALAT.</p>
<p>Sofosbuwir Ledipaswir Welpataswir Woksylaprewir Ombitaswir</p>	<p>HCV-DAA ↑</p>	<p>Chociaż nie przeprowadzono badań, temsawir może powodować zwiększenie stężenia innych HCV-DAA w osoczu. Nie jest konieczne dostosowanie dawki.</p>

Parytaprewir Dazabuwir Glekaprewir Pibrentaswir Daklataswir		
---	--	--

¹ Możliwy(e) mechanizm(y) interakcji pomiędzy lekami

Produkty lecznicze wydłużające odstęp QT

Brak dostępnych informacji o możliwej interakcji farmakodynamicznej pomiędzy fostemsawirem a produktami leczniczymi powodującymi wydłużenie odstępu QTc w elektrokardiogramie. Jednakże na podstawie badania przeprowadzonego u zdrowych ochotników, w którym dawka ponadterapeutyczna fostemsawiru powodowała wydłużenie odstępu QTc, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania fostemsawiru i produktu leczniczego, o którym wiadomo, że jego stosowanie związane jest z ryzykiem torsade de pointes (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane (mniej niż 300 kobiet w ciąży) dotyczące stosowania fostemsawiru u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję przy ekspozycjach na temsawir obserwowanych po zastosowaniu dawek zalecanych u ludzi (ang. *recommended human dose*, RHD) (patrz punkt 5.3). U ciężarnych szczurów fostemsawir i (lub) jego metabolity przenikają przez łożysko i są dystrybuowane do wszystkich tkanek płodu.

W celu zachowania ostrożności, zaleca się unikanie stosowania produktu Rukobia w czasie ciąży.

Karmienie piersią

Zaleca się, aby kobiety zakażone wirusem HIV, nie karmiły niemowląt piersią, aby uniknąć przeniesienia wirusa HIV.

Nie wiadomo czy fostemsawir/temsawir przenikają do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych toksykokinetycznych dotyczących karmiących samic szczura stwierdzono przenikanie fostemsawiru/temsawiru do mleka (patrz punkt 5.3).

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu fostemsawiru na płodność mężczyzn i kobiet. Badania na zwierzętach nie wykazały wpływu fostemsawiru w dawkach istotnych klinicznie na płodność samców i samic (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Fostemsawir wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy poinformować pacjentów, że podczas leczenia fostemsawirem zgłaszano występowanie bólu głowy, zawrotów głowy i senności (patrz punkt 4.8). Podczas podejmowania decyzji o prowadzeniu pojazdów lub obsługiowaniu maszyn, należy wziąć pod uwagę stan kliniczny pacjenta oraz profil działań niepożądanych fostemsawiru.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najcięższym działaniem niepożądanym był zespół zapalnej rekonstrukcji immunologicznej (patrz punkt 4.4). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były biegunka (24%), ból głowy (17%), nudności (15%), wysypka (12%), ból brzucha (12%) i wymioty (11%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zidentyfikowane w badaniach klinicznych są wymienione w Tabeli 2 według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowano jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tabela 2. Tabelaaryczne zestawienie działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania ¹	Działania niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Często	Zespół zapalnej rekonstrukcji immunologicznej ² (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia psychiczne	Często	Bezsenna
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
	Często	Zawroty głowy, senność, zaburzenia smaku
Zaburzenia serca	Często	Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka, nudności, ból brzucha ³ , wymioty
	Często	Niestrawność, wzdęcia
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Zwiększona aktywność aminotransferaz ⁴
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Wysypka ⁵
	Często	Świąd ⁶
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Ból mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Zmęczenie
Badania diagnostyczne	Często	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie aktywności kinazy fosfokreatynowej

¹ Określona na podstawie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania zebranych u 570 pacjentów (n=370 po 144 tygodniach badania III fazy [BRIGHTE] i n=200 po średnio 174 tygodniach badania fazy IIb).

² Obejmuje odpowiedź ze strony układu nerwowego na stan zapalny towarzyszący rekonstrukcji immunologicznej oraz zespół zapalnej rekonstrukcji immunologicznej.

³ Obejmuje uczucie dyskomfortu w obrębie jamy brzusznej, ból brzucha i ból w nadbrzuszu.

⁴ Obejmuje zwiększenie aktywności AlAT, AspAT, enzymów wątrobowych i aminotransferaz.

⁵ Obejmuje wysypkę, wysypkę rumieniową, wysypkę uogólnioną, wysypkę grudkową, wysypkę grudkowo-plamkową, wysypkę plamkową, wysypkę ze świądem, wysypkę pęcherzową.

⁶ Obejmuje świąd i świąd uogólniony.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zmiany w wynikach badań diagnostycznych

Po zastosowaniu leczenia fostemsawirem obserwowano zwiększenie aktywności kinazy fosfokreatynowej (CPK), zwykle o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym. Zmiany te rzadko były związane z objawami ze strony układu mięśniowo-szkieletowego i nie są uznawane za klinicznie istotne.

Istotne klinicznie zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy występowało przede wszystkim u pacjentów ze zidentyfikowanymi czynnikami ryzyka zaburzeń czynności nerek, w tym z chorobą nerek w wywiadzie i (lub) jednocześnie stosujących leki, o których wiadomo, że powodują zwiększenie stężenia kreatyniny. Nie ustalono związku przyczynowego między stosowaniem fostemsawiru a zwiększeniem stężenia kreatyniny w surowicy.

Przypadki zwiększenia stężenia kreatyniny, aktywności kinazy fosfokreatynowej i enzymów wątrobowych, którym nie towarzyszyły inne objawy, były na ogół przypisywane do klasy 1. lub 2. i nie wiązały się z koniecznością przerwania leczenia.

Po zastosowaniu leczenia fostemsawirem obserwowano zwiększenie stężenia bilirubiny bezpośredniej (sprzężonej). Przypadki klinicznie istotne obserwowano niezbyt często i towarzyszyły im czynniki zakłócające, takie jak występujące równocześnie ciężkie zdarzenia niezwiązane ze stosowaniem badanych leków (np. sepsa, rak dróg żółciowych lub inne powikłania związane z równocześnie występującym wirusowym zapaleniem wątroby). W pozostałych przypadkach zwiększenie stężenia bilirubiny bezpośredniej (bez klinicznych objawów żółtaczki) było zwykle przemijające, występowało bez zwiększenia aktywności aminotransferaz wątrobowych i ustępowało w toku dalszego leczenia fostemsawirem.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [Załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Nie jest znane swoiste leczenie w razie przedawkowania fostemsawiru. W razie przedawkowania, zaleca się obserwację pacjenta w celu wykrycia jakichkolwiek objawów przedmiotowych i podmiotowych działań niepożądanych i wdrożenie odpowiedniego leczenia objawowego. W razie konieczności należy wdrożyć standardowe leczenie podtrzymujące, w tym monitorowanie czynności życiowych i obserwowanie stanu klinicznego pacjenta. Ze względu na to, że temsawir w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza, jest mało prawdopodobne, aby mógł być w znacznym stopniu usuwany za pomocą dializy.

Dalsze postępowanie należy prowadzić zgodnie ze wskazaniami klinicznymi lub zaleceniami krajowego centrum zatruc, o ile są dostępne.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, inne leki przeciwwirusowe, kod ATC: J05AX29.

Mechanizm działania

Fostemsawir jest prolekiem nie wykazującym istotnego działania przeciwwirusowego, który hydrolizowany jest do postaci czynnej, temsawiru, poprzez odłączenie grupy fosfonooksymetylowej *in vivo* (patrz punkt 5.2). Temsawir wiąże się bezpośrednio z podjednostką gp120 wewnątrz glikoproteiny gp160 otoczki HIV-1 i wybiórczo hamuje interakcję pomiędzy wirusem i komórkowym receptorem CD4, uniemożliwiając w ten sposób przedostanie się wirusa do wnętrza komórki gospodarza i jej zakażenie.

Działanie farmakodynamiczne

Działanie przeciwwirusowe w hodowli komórkowej

Temsawir wykazywał zmienne działanie wobec różnych podtypów HIV-1. Wartości IC₅₀ temsawiru działającego przeciwko klinicznym izolatom podtypów A, B, B', C, D, F, G i CRF01_AE mieściły się w zakresie od 0,01 do >2000 nM w jednojądrzastych komórkach krwi obwodowej (ang. *peripheral blood mononuclear cell*, PBMC). Temsawir nie wykazał działania przeciwko HIV-2. W związku z

dużą częstością występowania polimorfizmów S375H (98%) i S375M/M426L/M434I (100%) temsawir nie wykazywał działania przeciwko szczepom z grupy O i grupy N (patrz punkt 4.4).

W badaniu z zastosowaniem testu PhenoSense Entry przeciwko panelowi 1337 izolatów klinicznych średnia wartość IC_{50} wynosiła 1,73 nM (zakres od 0,018 do >5000 nM). Badane izolaty zawierały podtypy B (n=881), C (n=156), F1 (n=48), A (n=43), BF1 (n=29), BF (n=19), A1 (n=17) i CRF01_AE (n=5). Z podtypem CRF01_AE związane były większe wartości IC_{50} (5/5 izolatów z wartościami IC_{50} temsawiru >100 nM). Na podstawie dostępnych danych, podtyp CRF01_AE uznaje się za naturalnie odporny na temsawir z uwagi na polimorfizmy w pozycjach S375H i M475I (patrz niżej).

Działanie przeciwwirusowe w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi

Podczas badań z temsawirem w warunkach *in vitro* nie zaobserwowano antagonizmu w stosunku do abakawiru, dydanozyny, emtrycytabiny, lamiwudyny, stawudyny, dizoproksylu tenofowiru, zydowudyny, efawirenzu, newirapiny, atazanawiru, indynawiru, lopinawiru, rytonawiru, sakwinawiru, enfuwirtydu, marawiroku, ibalizumabu, delawirdyny, ryłpiwiryny, darunawiru, dolutegrawiru i raltegrawiru. Ponadto leki przeciwwirusowe bez swoistego działania przeciw HIV (entekawir, rybawiryne) nie wywierały wyraźnego wpływu na działanie temsawiru.

Oporność in vitro

Wielokrotne pasażowanie szczepów laboratoryjnych LAI, NL₄₋₃ i Bal przy zwiększających się stężeniach temsawiru (TMR) w ciągu 14 do 49 dni spowodowało wystąpienie substytucji aminokwasów gp120 w pozycjach L116, A204, M426, M434 i M475. Badano fenotypy rekombinowanych odmian LAI wirusa, zawierające substytucje wywołane przez TMR. Dodatkowo w badaniach klinicznych z zastosowaniem fostemsawiru oceniano fenotypy wirusa z substytucjami w pozycji S375, które zidentyfikowano w próbkach pobranych przed rozpoczęciem leczenia. Fenotypy wirusów z substytucjami uznanymi za klinicznie istotne zebrano w poniższej tabeli (Tabela 3).

Tabela 3. Fenotypy rekombinowanych wirusów odmiany LAI zawierające klinicznie istotne substytucje aminokwasów gp120

Substytucje	Krotność zmiany w porównaniu do wirusa typu dzikiego EC50	Częstość opisana w bazie danych Los Alamos National Library (LANL) 2018 %
Wirus typu dzikiego	1	-
S375H	48	10,71
S375I	17	1,32
S375M	47	1,17
S375N	1	1,96
S375T	1	8,86
S375V	5,5	-
S375Y	>10000	0,04
M426L	81	5,33
M426V	3,3	0,31
M434I	11	10,19
M434T	15	0,55
M475I	4,8	8,84
M475L	17	0,09
M475V	9,5	0,12

Uwaga: substytucje L116 i A204 nie zostały opisane w tabeli, ponieważ nie są uważane za klinicznie istotne.

Temsawir utrzymał działanie przeciwko uzyskanym w warunkach laboratoryjnych wirusom niezależnym od CD4.

Oporność krzyżowa

Nie było dowodów na wytworzenie oporności krzyżowej na reprezentatywne leki z innych klas leków przeciwretrowirusowych. Temsawir zachował skuteczność działania przeciwko dzikim szczepom wirusów opornym na raltegrawir, inhibitor integrazy (ang. *integrase strand transfer inhibitors*, INSTI); ryłpiwiryne i efawirenz, nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (ang. *non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor*, NNRTI); abakawir, lamiwudynę, tenofowir, zydowudynę, nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (ang. *nucleoside reverse transcriptase inhibitors*, NRTIs); oraz atazanawir i darunawir, inhibitory proteazy (ang. *protease inhibitors*, PIs). Ponadto abakawir, tenofowir, efawirenz, ryłpiwiryne, atazanawir, darunawir i raltegrawir zachowały skuteczność działania przeciwko ukierunkowanym zmutowanym wirusom ze zmniejszoną wrażliwością na temsawir (S375M, M426L lub M426L w połączeniu z M475I).

Nie zaobserwowano oporności krzyżowej pomiędzy temsawirem a marawirokiem lub enfuwirtydem. Temsawir wykazywał działanie przeciwko wirusom opornym na enfuwirtyd. Niektóre CCR5-tropowe, odporne na marawirok wirusy wykazały zmniejszoną wrażliwość na temsawir, jednakże nie stwierdzono bezwzględnej korelacji pomiędzy opornością na marawirok a zmniejszoną wrażliwością na temsawir. Marawirok i enfuwirtyd zachowały skuteczność działania przeciwko otoczkom klinicznych izolatów pochodzących z badania fazy IIa (206267), które miały zmniejszoną wrażliwość na temsawir i posiadały substytucje S375H, M426L lub M426L w połączeniu z M475I.

Temsawir wykazywał działanie przeciwko kilku wirusom opornym na ibalizumab. Ibalizumab zachował skuteczność działania przeciwko ukierunkowanym zmutowanym wirusom ze zmniejszoną wrażliwością na temsawir (S375M, M426L lub M426L w połączeniu z M475I). W badaniu BRIGHTE zidentyfikowano rzadką, pojawiającą się podczas leczenia substytucję HIV-1 gp120 E202, która może zmniejszać wrażliwość na temsawir oraz, w zależności od miejsca wystąpienia w sekwencji otoczki, może także powodować zmniejszoną wrażliwość na ibalizumab.

Odpowiedź wirusologiczna w dniu 8. według genotypu i fenotypu w badaniu BRIGHTE

Wpływ polimorfizmów gp120 mających związek z wytwarzaniem oporności (ang. *resistance-associated polymorphisms*, RAPs) na odpowiedź po 8 dniach stosowania funkcjonalnej monoterapii fostemsawirem, oceniano w badaniu III fazy (BRIGHTE [205888]), przeprowadzonym u dorosłych, intensywnie leczonych pacjentów. Obecność polimorfizmów gp120 mających związek z wytwarzaniem oporności w kluczowych pozycjach S375, M426, M434 lub M475 związane było z mniejszym ogólnym spadkiem wartości miana HIV-1 RNA i mniejszą liczbą pacjentów osiągających zmniejszenia miana HIV-1 RNA $>0,5 \log_{10}$ w porównaniu do pacjentów ze szczepami wirusa nieposiadającymi zmian w kluczowych pozycjach (Tabela 4).

Krotność zmiany wrażliwości na temsawir określona dla izolatów wirusa pobranych od pacjentów w badaniu przesiewowym była bardzo zmienna i wynosiła od 0,06 do 6,651. Zależność pomiędzy uwzględnieniem fenotypu wirusa w badaniu przesiewowym a odpowiedzią wyrażoną przez zmniejszenia miana HIV-1 RNA $>0,5 \log_{10}$ po 8 dniach leczenia oceniano w populacji ITT-E (Tabela 5). Choć wydaje się, że istnieje tendencja do zmniejszonej odpowiedzi klinicznej przy większych wartościach IC_{50} temsawiru, ta zmienna początkowa uniemożliwia wiarygodną ocenę skuteczności w populacji, dla której przeznaczona jest terapia.

Tabela 4. Odpowiedź wirusologiczna w dniu 8. (kohorta randomizowana) według obecności, na początku leczenia, polimorfizmów gp120 mających związek z wytwarzaniem oporności – populacja ITT-E

	n	Kohorta randomizowana Fostemsawir 600 mg dwa razy na dobę (N=203) n (%)			
		Kategoria odpowiedzi ^a			Brak ^b
		>1,0 log ₁₀	>0,5 do ≤1,0 log ₁₀	≤0,5 log ₁₀	
n	203	93	38	64	8
Zsekwencjonowano	194				
Brak gp120 RAP we wcześniej określonych pozycjach	106	54 (51)	25 (24)	24 (23)	3 (3)
Wcześniej określone pozycje gp120 RAP (S375H/I/M/N/T, M426L, M434I, M475I)	88	36 (41)	12 (14)	37 (42)	3 (3)
S375					
S375H/I/M/N/T	64	29 (45)	9 (14)	23 (36)	3 (5)
S375H	1	0	0	1 (100)	0
S375M	5	1 (20)	0	4 (80)	0
S375N	22	10 (45)	3 (14)	8 (36)	1 (5)
M426L	22	7 (32)	3 (14)	12 (55)	0
M434I	9	5 (56)	0	4 (44)	0
M475I	1	0	0	1 (100)	0
1 gp120 RAP	80	31 (39)	12 (15)	34 (43)	3 (4)
2 gp120 RAP	8	5 (63)	0	3 (38)	0

a. Zmiana miana HIV-1 RNA (log₁₀ c/ml) między dniem 1 a dniem 8, n (%)

b. Pacjenci z niepodlegającą ocenie odpowiedzią wirusologiczną w dniu 8 z uwagi na brak oznaczonego miana HIV-1 RNA w dniu 1 lub 8, n (%)

Uwaga: substytucji S375Y nie uwzględniono na liście substytucji obecnych przed rozpoczęciem analizy przeprowadzonej w badaniu III fazy, pomimo tego że zidentyfikowano ją później jako nowy polimorfizm i wykazano, że w warunkach *in vitro* istotnie zmniejsza wrażliwość otoczki wirusów odmiany LAI na temsawir.

RAP = polimorfizm gp120 mający związek z wytwarzaniem oporności

Tabela 5. Kategoria odpowiedzi wirusologicznej w dniu 8. (kohorta randomizowana) według fenotypu na początku leczenia – populacja ITT-E

Kategoria krotności zmiany (ang. <i>fold change</i> , FC) wartości IC ₅₀	Odpowiedź wirusologiczna w dniu 8. (zmniejszenie miana HIV-1 RNA >0,5 log ₁₀ od dnia 1. do dnia 8.) n=203
FC wartości IC ₅₀ nie zgłoszona	5/9 (56%)
0-3	96/138 (70%)
>3-10	11/13 (85%)
>10-200	12/23 (52%)
>200	7/20 (35%)

Działanie przeciwwirusowe wobec podtypu AE

Spośród szczepów HIV-1 z grupy M, temsawir wykazał znacząco mniejsze działanie przeciwwirusowe wobec izolatów podtypu AE. Stosowanie produktu Rukobia nie jest zalecane w leczeniu zakażeń wywołanych przez podtyp CRF01_AE HIV-1 z grupy M. Badanie genotypu wirusów podtypu AE wykazało obecność polimorfizmów w pozycjach aminokwasów S375H i M475I domeny gp120, co było związane ze zmniejszoną wrażliwością na fostemsawir. Podtyp AE jest dominującym podtypem w południowowschodniej Azji, ale nie występuje często w innych częściach świata.

U dwóch pacjentów w kohorcie randomizowanej występował podtyp wirusa AE na początku badania. U jednego pacjenta (krotność zmiany wartości $EC_{50} > 4747$ i obecność substytucji gp120 w pozycjach S375H i M475I na początku leczenia) nie wystąpiła odpowiedź na leczenie fostemsawirem w dniu 8. Drugi pacjent (krotność zmiany wartości EC_{50} równa 298 i obecność substytucji gp120 w pozycji S375N na początku leczenia) otrzymał placebo podczas funkcjonalnej monoterapii. U obu pacjentów miano HIV-1 RNA < 40 kopii/ml w 96. tygodniu stosowania fostemsawiru w skojarzeniu ze zoptymalizowaną terapią podstawową (ang. *optimised background therapy*, OBT) zawierającą dolutegawir.

Powstawanie oporności in vivo

Odsetek pacjentów, u których do 96. tygodnia badania wystąpiło niepowodzenie wirusologiczne, wyniósł 25% (69/272) w kohorcie randomizowanej (Tabela 6). Ogółem w 50% izolatów wirusa (26/52), pochodzących od poddanych ocenie pacjentów w kohorcie randomizowanej, u których wystąpiło niepowodzenie wirusologiczne, stwierdzono obecność wynikających z leczenia substytucji gp120 w 4 kluczowych pozycjach (S375, M426, M434 i M475).

Mediana krotności zmiany wartości EC_{50} temsawiru w momencie wystąpienia niepowodzenia wirusologicznego, zaobserwowana w izolatach wirusa pochodzących od poddanych ocenie, przydzielonych losowo pacjentów, z substytucjami gp120 w pozycjach 375, 426, 434 lub 475 ($n = 26$) wynosiła 1755, w porównaniu do wynoszącej 3 dla izolatów bez substytucji gp120 w wymienionych pozycjach ($n = 26$).

Spośród 25 poddanych ocenie pacjentów z kohorty randomizowanej z niepowodzeniem wirusologicznym i powstałymi substytucjami S375N i M426L, i (z mniejszą częstością) S375H/M, M434I i M475I, u 88% (22/25) stosunek krotności zmiany wartości IC_{50} (ang. *IC₅₀FC Ratio*) temsawiru w czasie wystąpienia niepowodzenia wirusologicznego był > 3 (stosunek krotności zmiany stanowi porównanie krotności wartości IC_{50} temsawiru podczas leczenia do wartości początkowej).

Ogółem w 21/69 (30%) izolatach wirusa pochodzących od pacjentów z niepowodzeniem wirusologicznym z kohorty randomizowanej, zaobserwowano w badaniu przesiewowym wystąpienie oporności genotypowej lub fenotypowej na co najmniej jeden lek stanowiący składnik OBT, a w 48% (31/64) przypadków niepowodzeń wirusologicznych, w izolatach wirusa uzyskanych po rozpoczęciu leczenia, zaobserwowano wytworzenie się oporności na co najmniej jeden lek stanowiący składnik OBT.

W kohorcie nierandomizowanej, w ciągu 96 tygodni leczenia zaobserwowano niepowodzenie wirusologiczne u 51% (50/99) pacjentów (Tabela 6). Podczas gdy na początku badania odsetek wirusów ze związanymi z wytworzeniem oporności substytucjami gp120 był podobny u pacjentów z kohorty randomizowanej i z kohorty nierandomizowanej, to odsetek izolatów wirusa, w których w momencie potwierdzenia niepowodzenia wirusologicznego zaobserwowano pojawienie się związanych z wytworzeniem oporności substytucji gp120 był większy wśród pacjentów nie przydzielanych losowo do grup (75% w porównaniu do 50%). Mediana krotności zmiany wartości EC_{50} temsawiru w momencie potwierdzenia niepowodzenia wirusologicznego, w izolatach uzyskanych od poddanych ocenie pacjentów nie przydzielanych losowo do grup, w których zaobserwowano pojawienie się związanych z wytworzeniem oporności substytucji w pozycjach 375, 426, 434 lub 475 ($n = 33$) wynosiła 4216 w porównaniu do 402 dla izolatów bez substytucji w tych pozycjach ($n = 11$).

Spośród 32 poddanych ocenie przypadków niepowodzenia wirusologicznego w kohorcie nierandomizowanej, w których stwierdzono pojawienie się substytucji w pozycjach S375N oraz M426L i (z mniejszą częstością) S375H/M, M434I i M475I, u 91% (29/32) stosunek krotności zmiany wartości IC_{50} temsawiru był > 3 -krotny.

Ogółem u 45/50 (90%) wirusów pochodzących od pacjentów z niepowodzeniem wirusologicznym z kohorty nierandomizowanej, zaobserwowano w badaniu przesiewowym oporność genotypową lub fenotypową na co najmniej jeden lek stanowiący składnik OBT, a u 55% (27/49) przypadków

niepowodzeń wirusologicznych, w izolatach wirusa uzyskanych po rozpoczęciu leczenia, zaobserwowano wytworzenie się oporności na co najmniej jeden lek stanowiący składnik OBT.

Tabela 6: Niepowodzenia wirusologiczne w badaniu BRIGHTE

	Kohorta randomizowana Suma	Kohorta nierandomizowana Suma
Liczba niepowodzeń immunologicznych	69/272 (25%)	50/99 (51%)
Niepowodzenie wirusologiczne w przypadku danych dotyczących gp120 dostępnych w badaniu przesiewowym	68/272 (25%)	48/99 (48%)
Występowanie EN RAPs	42/68 (62%)	26/48 (54%)
Niepowodzenie wirusologiczne w przypadku danych dotyczących gp120 uzyskanych po rozpoczęciu leczenia	52	44
Z wytworzeniem jakichkolwiek EN RAS ^a	26/52 (50%)	33/44 (75%)
Z wytworzeniem 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 wytworzeniem EN RAS i stosunkiem krotności zmiany wartości IC ₅₀ temsawiru >3 ^{b,c}	22/52 (42%)	29/44 (66%)
Bez wytworzenia EN RAS i stosunkiem krotności zmiany wartości IC ₅₀ temsawiru >3 ^c	3/52 (6%)	2/44 (5%)

EN RAP = polimorfizmy dotyczące otoczki związane z wytworzeniem oporności; EN RAS = substytucje dotyczące otoczki związane z wytworzeniem oporności.

c. Substytucje w pozycjach: S375, M426, M434, M475.

d. Substytucje: S375H, S375M, S375N, M426L, M434I, M475I.

e. stosunek krotności zmiany wartości IC₅₀ >3 wykracza poza granice zmienności zwykle obserwowanej w badaniu z zastosowaniem testu PhenoSense Entry.

Wpływ na elektrokardiogram

W randomizowanym, kontrolowanym placebo i z kontrolą aktywną, podwójnie zaślepionym, naprzemiennym (typu *cross-over*), gruntownym badaniu oddziaływania na odstęp QT, u 60 zdrowych ochotników stosowano doustnie placebo, fostemsawir w dawce 1200 mg raz na dobę, fostemsawir w dawce 2400 mg dwa razy na dobę i moksyflokscynę w dawce 400 mg (kontrola aktywna) w sekwencji losowej. Fostemsawir w dawce 1200 mg raz na dobę nie wywierał klinicznie istotnego wpływu na odstęp QTc, ponieważ po przeprowadzeniu wielokrotnych, wykonywanych w tym samym czasie pomiarów, maksymalna średnia (górną granicą 90% dwustronnego przedziału ufności), skorygowana względem placebo zmiana odstępu QTc w porównaniu do wartości początkowej, obliczona metodą korekcji Fridericia (QTcF) wynosiła 4,3 (6,3) milisekundy (poniżej klinicznie istotnego progu równego 10 milisekund). Jednakże zastosowanie fostemsawiru w dawce 2400 mg dwa razy na dobę przez 7 dni związane było z klinicznie istotnym wydłużeniem odstępu QTc, ponieważ po przeprowadzeniu wielokrotnych, wykonywanych w tym samym czasie pomiarów, maksymalna średnia (górną granicą 90% dwustronnego przedziału ufności), skorygowana względem placebo zmiana odstępu QTcF w porównaniu do wartości początkowej wynosiła 11,2 (13,3) milisekund. W wyniku stosowania w stanie stacjonarnym fostemsawiru w dawce 600 mg dwa razy na dobę zaobserwowano około 4,2-krotnie mniejszą średnią wartość C_{max} temsawiru niż stężenie temsawiru, przy którym przewiduje się wydłużenia odstępu QTcF o 10 milisekund (patrz punkt 4.4).

Skuteczność kliniczna

Skuteczność fostemsawiru u intensywnie leczonych, dorosłych pacjentów zakażonych HIV-1 oparta jest na danych uzyskanych w częściowo randomizowanym, międzynarodowym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo badaniu III fazy BRIGHTE (205888), przeprowadzonym u 371 intensywnie leczonych pacjentów zakażonych HIV-1 z opornością wielolekową. Wszyscy pacjenci musieli mieć miano wirusa większe lub równe 400 kopii/ml i ≤ 2 klasy leków przeciwretrowirusowych pozostałych jako możliwe do wykorzystania w leczeniu ze względu na oporność, nietolerancję, przeciwwskazanie lub inne kwestie dotyczące bezpieczeństwa stosowania.

W badaniu przesiewowym, u pacjentów z kohorty randomizowanej można było zastosować nie więcej niż dwa skuteczne i dostępne leki przeciwretrowirusowe, które mogły stanowić element skutecznego, skojarzonego leczenia podstawowego. U 272 pacjentów zastosowano jako funkcjonalną monoterapię, przez 8 dni, w zaślepieniu, fostemsawir w dawce 600 mg dwa razy na dobę ($n = 203$), albo placebo ($n = 69$), w ramach uzupełnienia obecnego, nieskutecznego schematu leczenia. Po 8. dniu leczenia, pacjenci losowo przydzieleni do grup otrzymywali bez zaślepienia fostemsawir w dawce 600 mg dwa razy na dobę jednocześnie ze zoptymalizowaną terapią podstawową (OBT). Kohorta randomizowana dostarczyła głównych dowodów skuteczności fostemsawiru.

W kohorcie nierandomizowanej, 99 pacjentów, dla których w momencie badania przesiewowego nie były dostępne żadne dopuszczone do obrotu skuteczne leki przeciwretrowirusowe, leczono bez zaślepienia fostemsawirem w dawce 600 mg dwa razy na dobę jednocześnie z OBT, począwszy od dnia 1. i na późniejszych etapach terapii. Dozwolone było zastosowanie leków będących w trakcie badań klinicznych jako składnika OBT.

Tabela 7. Podsumowanie danych demograficznych i czynników początkowych w badaniu BRIGHTE w populacji ITT-E

	Kohorta randomizowana			Kohorta nierandomizowana Fostemsawir 600 mg dwa razy na dobę (N=99)	SUMA (N=371)
	Placebo ^a (N=69)	Fostemsawir 600 mg dwa razy na dobę (N=203)	Suma (N=272)		
Płeć, n (%)					
Mężczyźni	57 (83)	143 (70)	200 (74)	89 (90)	289 (78)
Wiek (w latach^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 (%)					
Biała	48 (70)	137 (67)	185 (68)	74 (75)	259 (70)
Miano HIV-1 RNA na początku leczenia (log₁₀ kopii/ml)					
Mediana	4,6	4,7	4,7	4,3	4,6
Liczba CD4+ na początku leczenia (komórek/mm³)					
Mediana	100,0	99,0	99,5	41,0	80,0
Liczba CD4+ na początku leczenia (komórek/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 w wywiadzie, n (%)^c					
Tak	61 (88)	170 (84)	231 (85)	89 (90)	320 (86)
Liczba lat leczenia zakażenia HIV, n (%)					
>15	40 (58)	142 (69)	182 (67)	80 (81)	262 (70)
Liczba uprzednio stosowanych schematów leczenia przeciwretrowirusowego (w tym obecnie stosowane, nieskuteczne leczenie) n (%)					
5 lub więcej	57 (83)	169 (83)	226 (83)	90 (91)	316 (85)
Liczba substancji czynnych w dotychczasowym 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)
Liczba pacjentów z równocześnie występującym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C w wywiadzie					
n (%)	6 (9)	15 (7)	21 (8)	8 (9)	29 (8)

- Pacjenci początkowo przydzieleni losowo do grupy placebo, otrzymywali w niezaslepionej fazie badania fostemsawir w dawce 600 mg dwa razy na dobę.
- Wiek został przypisany, jeśli pełna data urodzenia nie była dostępna.
- AIDS w wywiadzie = Tak, jeśli najmniejsza zaobserwowana liczba CD4+ <200 komórek/mm³, lub jeśli w karcie obserwacji klinicznej (ang. *case report form*, CRF) odpowiedź na pytanie „czy pacjent ma AIDS” jest twierdząca.
- N=15 (15%) pacjentów otrzymywało ibalizumab, który był w trakcie badań klinicznych w momencie rozpoczęcia badania BRIGHTE.

Analiza pierwszorzędnego punktu końcowego na podstawie skorygowanego średniego zmniejszenia miana HIV-1 RNA w okresie od dnia 1. do dnia 8. w kohorcie randomizowanej, wykazała przewagę fostemsawiru nad placebo (zmniejszenia miana o odpowiednio 0,79 i 0,17 log₁₀; p<0,0001, populacja zgodna z zamiarem leczenia [ang. *Intent To Treat-Exposed*, ITT-E]) (Tabela 8).

Tabela 8. Zmiana miana HIV-1 RNA log₁₀ (kopii/ml) w osoczu w okresie od dnia 1. do dnia 8. (kohorta randomizowana) w badaniu BRIGHTE – populacja ITT-E

Leczenie z losowym przydzielaniem do grup	n	Skorygowana średnia ^a (95% CI)	Różnica ^b (95% CI)	p-wartość ^c
Placebo	69	-0,166 (-0,326; -0,007)	-	-
Fostemsawir 600 mg dwa razy na dobę	201 ^d	-0,791 (-0,885; -0,698)	-0,625 (-0,810; -0,441)	<0,0001

- Średnia skorygowana do miana HIV-1 RNA wyrażonego w log₁₀ z dnia 1.
- Różnica: fostemsawir - placebo.
- Średnia wartość zmiany miana wirusa od początku leczenia (fostemsawir = placebo).
Uwaga: p-wartość testu jednorodności wariancji Levene'a (ang. *Levene's Test of Homogeneity of variance*) 0,2082.
- Dwóch pacjentów (obaj z grupy stosującej fostemsawir), u których brakowało wartości miana HIV-1 RNA z dnia 1., nie zostało uwzględnionych w analizie.

W dniu 8. u 65% (131/203) i 46% (93/203) pacjentów z grupy stosujących fostemsawir zaobserwowano zmniejszenie miana wirusa w porównaniu do wartości początkowych odpowiednio o > 0,5 log₁₀ kopii/ml i > 1 log₁₀ kopii/ml, w porównaniu do odpowiednio 19% (13/69) i 10% (7/69) w grupie pacjentów stosujących placebo.

Analiza przeprowadzona w podgrupach wykazała, że u pacjentów losowo przydzielonych do grupy pacjentów stosujących fostemsawir z początkowym mianem HIV-1 RNA >1000 kopii/ml, osiągnięto do dnia 8. medianę zmniejszenia miana wirusa wynoszącą 1,02 log₁₀ kopii/ml, w porównaniu do zmniejszenia 0,00 log₁₀ kopii/ml u pacjentów stosujących placebo w zaślepieniu.

Mediana zmiany miana HIV-1 RNA wyrażona w log₁₀ kopii/ml w okresie od dnia 1. do dnia 8. monoterapii funkcjonalnej z zastosowaniem fostemsawiru była podobna u pacjentów z podtypem B wirusa i z podtypem innym niż B (F1, BF1 i C). Zaobserwowano zmniejszoną medianę odpowiedzi po 8 dniach badania u pacjentów z podtypami A1 (n=2) i AE (n=1), ale wielkość próby była ograniczona (Tabela 9).

Tabela 9. Zmiana miana HIV-1 RNA (\log_{10} kopii/ml) w okresie od dnia 1. do dnia 8. według podtypu HIV na początku badania

Kohorta randomizowana, fostemsawir 600 mg dwa razy na dobę (N=203)								
Zmiana miana HIV-1 RNA (\log_{10} kopii/ml) w osoczu od dnia 1. do dnia 8.								
Podtyp HIV na początku badania	n	Średnia	Odchylenie standardowe	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
Inny ^b	7	-0,787	1,0674	-1,082	-1,529	-0,034	-2,11	1,16

Uwaga: termin „monoterapia z zastosowaniem fostemsawiru” odnosi się do monoterapii funkcjonalnej, w której fostemsawir jest podawany jako uzupełnienie stosowanego u pacjenta nieskutecznego leczenia przeciwretrowirusowego.

a. Liczba pacjentów z dostępnymi danymi z dnia 1. i dnia 8.

b. Inne obejmują (n): nie poddające się analizie lub nie zgłoszone (1), G (2); wirus rekombinowany lub mieszaniny (4).

Wyniki wirusologiczne na podstawie analizy oceny stanu chwilowego (ang. *snapshot analysis*) po 24, 48 i 96 tygodniach leczenia w populacji ITT-E, w kohorcie randomizowanej i kohorcie nierandomizowanej, przedstawiono odpowiednio w Tabeli 10 i Tabeli 11.

Tabela 10. Wyniki wirusologiczne (miano HIV-1 RNA <40 kopii/ml) po 24, 48 i 96 tygodniach leczenia z zastosowaniem fostemsawiru (600 mg dwa razy na dobę) w skojarzeniu ze zoptymalizowaną terapią podstawową (kohorta randomizowana) w badaniu BRIGHTE (populacja ITT-E, „snapshot algorithm”)

	Fostemsawir 600 mg dwa razy na dobę		
	Tydzień 24. (N = 272)	Tydzień 48. (N = 272)	Tydzień 96. (N = 272)
Miano HIV-1 RNA <40 kopii/ml	53%	54%	60%
Miano HIV-1 RNA ≥40 kopii/ml	40%	38%	30%
Dane w oknie czasowym, gdy miano wirusa nie wynosiło <40 kopii/ml	32%	26%	12%
Przerwanie udziału w badaniu z powodu braku skuteczności	<1%	2%	4%
Przerwanie udziału w badaniu z innych przyczyn, gdy nie osiągnięto supresji	1%	3%	6%
Zmiana w leczeniu przeciwwirusowym	6%	7%	8%
Brak danych wirusologicznych	7%	8%	10%
Przyczyny			
Przerwanie udziału w badaniu/badanego leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego lub zgonu	4%	5%	6%
Przerwanie udziału w badaniu/przerwanie badanego leczenia z innych przyczyn	2%	3%	3%
Brak danych w oknie czasowym, ale kontynuowanie udziału w badaniu	1%	<1%	2%
Miano HIV-1 RNA <40 kopii/ml według współmiennych początkowych n/N (%)			
Początkowe miano wirusa w osoczu (kopii/ml)			
<100 000	116 / 192 (60%)	118 / 192 (61%)	124 / 192 (65%)
≥100 000	28 / 80 (35%)	28 / 80 (35%)	39 / 80 (49%)
Początkowa liczba CD4+ (komórek/mm³)			
<20	23 / 72 (32%)	25 / 72 (35%)	33 / 72 (46%)
20 do <50	12 / 25 (48%)	12 / 25 (48%)	14 / 25 (56%)
50 do <200	59 / 102 (58%)	59 / 102 (58%)	62 / 102 (61%)
≥200	50 / 73 (68%)	50 / 73 (68%)	54 / 73 (74%)
Liczba możliwych do zastosowania w początkowej OBT, w pełni skutecznych ARV			
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%)
Odpowiedź na dolutegrawir jako składnika OBT			
Dolutegrawir	129/229 (56%)	127/229(55%)	146/229 (64%)
Dolutegrawir (raz na dobę)	35/58 (60%)	34/58 (59%)	40/58 (69%)
Dolutegrawir (dwa razy na dobę)	94/171 (55%)	93/171 (54%)	106/171 (62%)
Bez dolutegrawiru	15/43 (35%)	19/43 (44%)	17/43 (40%)
Odpowiedź na dolutegrawir i darunawir jako składniki OBT			
Dolutegrawir i darunawir	68/117 (58%)	60/117 (51%)	75/117 (64%)
Z dolutegrawirem, bez darunawiru	61/112 (54%)	67/112 (60%)	71/112 (63%)
Bez dolutegrawiru, z darunawirem	5/17 (29%)	8/17 (47%)	8/17 (47%)
Bez dolutegrawiru, bez darunawiru	10/26 (38%)	11/26 (42%)	9/26 (35%)
Płeć			
Mężczyźni	104 / 200 (52%)	102 / 200 (51%)	118 / 200 (59%)
Kobiety	40 / 72 (56%)	44 / 72 (61%)	45 / 72 (63%)
Rasa			
Biała	90 / 185 (49%)	92 / 185 (50%)	103 / 185 (56%)
Czarna lub afroamerykańska/inna	54 / 87 (62%)	54 / 87 (62%)	60 / 87 (69%)
Wiek (w latach)			
<50	81 / 162 (50%)	81 / 162 (50%)	96 / 162 (59%)
≥50	63 / 110 (57%)	65 / 110 (59%)	67 / 110 (61%)

N = liczba pacjentów w kohorcie randomizowanej

OBT = zoptymalizowana terapia podstawowa

* W tym pacjenci, u których nigdy nie wdrożono OBT, którzy zostali nieprawidłowo włączeni do kohorty randomizowanej, lub u których istniała możliwość zastosowania jednego lub więcej skutecznych leków przeciwretrowirusowych, lecz nie zostały użyte jako składnik OBT.

W kohorcie randomizowanej miano HIV-1 RNA <200 kopii/ml osiągnięto u 68%, 69% i 64% pacjentów odpowiednio po 24, 48 i 96 tygodniach leczenia. W tych punktach czasowych odsetek pacjentów z mianem HIV-1 RNA <400 kopii/ml wynosił odpowiednio 75%, 70% i 64% (populacja ITT-E, algorytm oceny stanu chwilowego). Średnie zmiany w liczbie limfocytów T CD4+ w porównaniu do wartości początkowej zwiększały się w czasie (tj. 90 komórek/mm³ w 24. tygodniu, 139 komórek/mm³ w 48. tygodniu i 205 komórek/mm³ w 96. tygodniu leczenia). W analizie przeprowadzonej w kohorcie randomizowanej, u pacjentów z najmniejszą początkową liczbą limfocytów T CD4+ (<20 komórek/mm³) zaobserwowano podobne zwiększenie liczby CD4+ w czasie, w porównaniu do pacjentów z większą początkową liczbą limfocytów T CD4+ (>50, >100, >200 komórek/mm³).

Tabela 11. Wyniki wirusologiczne (miano HIV-1 RNA <40 kopii/ml) po 24, 48 i 96 tygodniach leczenia z zastosowaniem fostemsawiru (600 mg dwa razy na dobę) w skojarzeniu ze zoptymalizowaną terapią podstawową (kohorta nierandomizowana) w badaniu BRIGHTE (populacja ITT-E, „snapshot algorithm”)

	Fostemsawir 600 mg dwa razy na dobę		
	Tydzień 24. (N = 99)	Tydzień 48. (N = 99)	Tydzień 96. (N = 99)
Miano HIV-1 RNA <40 kopii/ml	37%	38%	37%
Miano HIV-1 RNA ≥40 kopii/ml	55%	53%	43%
Dane w oknie czasowym, gdy miano wirusa nie wynosiło <40 kopii/ml	44%	33%	15%
Przerwanie udziału w badaniu z powodu braku skuteczności	0%	2%	3%
Przerwanie udziału w badaniu z innych przyczyn, gdy nie osiągnięto supresji	2%	3%	6%
Zmiana w leczeniu przeciwretrowirusowym	8%	14%	19%
Brak danych wirusologicznych	8%	9%	19%
Przyczyny			
Przerwanie udziału w badaniu/badanego leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego lub zgonu	4%	7%	14%
Przerwanie udziału w badaniu z innych przyczyn	0%	2%	4%
Brak danych w oknie czasowym, ale kontynuowanie udziału w badaniu	4%	0%	1%

W kohorcie nierandomizowanej (pacjenci, dla których w momencie badania przesiewowego nie były dostępne żadne dopuszczone do obrotu skuteczne leki przeciwretrowirusowe), odsetek pacjentów z mianem HIV-1 RNA <200 kopii/ml wynosił 42%, 43% i 39%, a odsetek pacjentów z mianem HIV-1 RNA <400 kopii/ml wynosił 44%, 44% i 40%, odpowiednio po 24, 48 i 96 tygodniach leczenia (populacja ITT-E, algorytm oceny stanu chwilowego). Średnie zmiany w liczbie komórek CD4+ w porównaniu do wartości początkowej zwiększały się w czasie: 41 komórek/mm³ w 24. tygodniu, 64 komórek/mm³ w 48. tygodniu i 119 komórek/mm³ w 96. tygodniu leczenia.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu Rukobia w jednej lub więcej podgrupach populacji dzieci i młodzieży z zakażeniem HIV (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka temsawiru po zastosowaniu fostemsawiru u osób zdrowych i u pacjentów zakażonych HIV-1 jest podobna. U pacjentów zakażonych HIV-1 zmienność osobnicza (%CV) wartości C_{max} i AUC temsawiru w osoczu wynosiły od 20,5% do 63%, a C_{τ} od 20% do 165%. Zmienność osobnicza wartości klirensu po podaniu doustnym i objętości dystrybucji w kompartmentcie centralnym po podaniu doustnym oszacowana na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej przeprowadzonej w wybranych badaniach fazy I u osób zdrowych i u pacjentów zakażonych HIV-1, wynosiła odpowiednio 43% i 48%.

Wchłanianie

Fostemsawir jest prolekiem, który jest metabolizowany do temsawiru na wewnętrznej powierzchni jelita cienkiego przez fosfatazę alkaliczną i jest praktycznie niewykrywalny w osoczu po podaniu doustnym. Postać czynna, temsawir, jest łatwo wchłaniana z medianą czasu do wystąpienia maksymalnego stężenia w osoczu (T_{max}) wynoszącą 2 godziny po podaniu dawki (na czczo). Wchłanianie temsawiru następuje w jelicie cienkim i kątnicy/okrężnicy wstępującej.

Parametry farmakokinetyczne po wielokrotnym podaniu doustnym fostemsawiru w dawce 600 mg dwa razy na dobę u dorosłych pacjentów zakażonych HIV-1 przedstawiono w Tabeli 12.

Tabela 12. Parametry farmakokinetyczne temsawiru po wielokrotnym podaniu doustnym fostemsawiru w dawce 600 mg dwa razy na dobę

Parametr farmakokinetyczny	Średnia geometryczna (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 podstawie analiz farmakokinetyki populacyjnej po podaniu z jedzeniem lub bez jedzenia, w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi.
CV = współczynnik zmienności.

Całkowita biodostępność temsawiru wynosiła 26,9% po podaniu doustnym pojedynczej dawki 600 mg fostemsawiru.

Wpływ pokarmu

Standardowy posiłek (około 423 kcal, 36% tłuszczu) nie wpływał na biodostępność temsawiru (AUC), ale jej wartość zwiększała się o 81% po podaniu wysokotłuszczowego posiłku (około 985 kcal, 60% tłuszczu), jednak nie uznaje się tego za klinicznie istotne. Bez względu na wartość kaloryczną i zawartość tłuszczu, pokarm nie wpływał na C_{max} temsawiru w osoczu.

Dystrybucja

Na podstawie danych *in vivo* temsawir wiąże się w 88% z białkami osocza ludzkiego. Do wiązania temsawiru z białkami osocza u ludzi przyczyniają się głównie albuminy surowicy ludzkiej. Objętość dystrybucji temsawiru w stanie stacjonarnym (V_{ss}) po podaniu dożylnym szacowana jest na 29,5 l. Stosunek wartości C_{max} leku ocenionego metoda znakowania ¹⁴C we krwi i w osoczu wynosił około 0,74, co wskazuje na minimalne wiązanie temsawiru i jego metabolitów z krwinkami czerwonymi. Wolna frakcja temsawiru w osoczu to około 12% do 18% u osób zdrowych, 23% u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, 19% u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i 12% u pacjentów zakażonych HIV-1.

Metabolizm

In vivo temsawir metabolizowany jest głównie na drodze hydrolizy przeprowadzanej przez esterazy (36,1% przyjętej dawki) i w drugim rzędzie przez utlenianie za pośrednictwem CYP3A4 (21,2% przyjętej dawki). Inne metabolity powstałe bez udziału CYP3A4 stanowią 7,2% przyjętej dawki. Glukuronidacja jest szlakiem metabolicznym o małym znaczeniu (<1% przyjętej dawki).

Temsawir jest metabolizowany w znacznym stopniu, biorąc pod uwagę, że tylko 3% przyjętej dawki wydalane jest w ludzkim moczu i kale. Temsawir metabolizowany jest do dwóch głównych, znajdujących się w krążeniu ogólnym, nieaktywnych metabolitów BMS-646915 (produkt hydrolizy) i BMS-930644 (produkt N-dealkilacji).

Interakcje

Na podstawie danych *in vitro* i danych pochodzących z badań klinicznych, dotyczących interakcji leków, nie oczekuje się istotnych interakcji podczas jednoczesnego stosowania fostemsawiru z substratami CYP, urydynodifosforoglukuronozylotransferazy (UGT), P-gp, białka związane z opornością wielolekową (ang. *multidrug resistance protein*, MRP) (MRP)2, pompy eksportu soli kwasów żółciowych (ang. *bile salt export pump*, BSEP), polipeptydowego kotransportera taurocholalanu sodu (ang. *sodium taurocholate co-transporting polypeptide*, NTCP), OAT1, OAT3, białek transportujących kationy organiczne (ang. *organic cation transporters*, OCT) OCT1 i OCT2. Na podstawie danych *in vitro*, temsawir i jego dwa metabolity (BMS-646915 i BMS-930644) hamowały aktywność nośników usuwania wielu leków i toksyn (ang. *multidrug and toxin extrusion protein*, MATE)1/2K; jest mało prawdopodobne, aby interakcja ta miała znaczenie kliniczne.

Eliminacja

Końcowy okres półtrwania temsawiru wynosi około 11 godzin. Osoczowy klirens temsawiru po podaniu dożylnym wynosił 17,9 l/h, a pozorny klirens (CL/F) po podaniu doustnym wynosił 66,4 l/h. Po doustnym podaniu pojedynczej dawki 300 mg fostemsawiru znakowanego izotopem węgla ¹⁴C w badaniu bilansu masy u ludzi, 51% i 33% radioaktywności stwierdzono odpowiednio w moczu i w kale. Na podstawie ograniczonych pobrań żółci w tym badaniu (3 do 8 godzin po podaniu dawki) stwierdzono, że z żółcią wydalane zostało 5% dawki radioaktywnej, co sugeruje, że część dawki wydalanej z kałem pochodzi z wydalania z żółcią.

Liniowość lub nieliniowość

Po pojedynczym i wielokrotnym podaniu fostemsawiru w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu pacjentom zakażonym HIV-1, zwiększenie ekspozycji na temsawir w osoczu (C_{max} i AUC) było proporcjonalnie do dawki lub nieznacznie większe.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Farmakokinetyka temsawiru nie była oceniana u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Pacjenci w podeszłym wieku

Populacyjne analizy farmakokinetyczne temsawiru wykorzystujące dane dotyczące dorosłych pacjentów zakażonych HIV-1 wykazały brak istotnego klinicznie wpływu wieku na ekspozycję na temsawir.

Dane farmakokinetyczne dotyczące zastosowania temsawiru u pacjentów w wieku powyżej 65 lat są ograniczone. Pacjenci w podeszłym wieku mogą być bardziej podatni na spowodowane przyjmowaniem leków wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

Wpływ zaburzeń czynności nerek na ekspozycję na temsawir po podaniu pojedynczej dawki 600 mg fostemsawiru oceniano w badaniu otwartym u 30 dorosłych pacjentów z prawidłową czynnością nerek

i łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek oraz pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. *end stage renal disease*, ESRD) poddawanych hemodializie (n=6 w każdej z grup). Na podstawie następujących wartości klirensu kreatyniny (CLcr): $60 \leq \text{CLcr} \leq 89$ ml/min (łagodne zaburzenia czynności nerek), $30 \leq \text{CLcr} < 60$ ml/min (umiarkowane zaburzenia czynności nerek), $\text{CLcr} < 30$ ml/min (ciężkie zaburzenia czynności nerek i pacjenci z ESRD poddawani hemodializie) nie stwierdzono klinicznie istotnego wpływu zaburzeń czynności nerek na farmakokinetyczne parametry ekspozycji (C_{\max} i AUC) na temsawir (całkowity i w postaci niezwiązanej). Średnia frakcji niezwiązanej (ang. *fraction unbound*, fu) TMR w grupie pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek była około 58% większa w porównaniu do grupy pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Przewidywane metodą modelu regresji zwiększenia wartości C_{\max} i AUC temsawiru w osoczu (frakcja niezwiązanej temsawiru) wynosiły $\leq 15\%$, a zwiększenia wartości AUC $\leq 30\%$ w grupach pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Wartość C_{\max} (temsawiru związanego i niezwiązanej) jest mniejsza od wartości granicznej C_{\max} równej około 4,2-krotnemu zwiększeniu (7500 ng/ml), ustalonej na podstawie zależności odpowiedzi od ekspozycji na temsawir. Temsawir był w niewielkim stopniu usuwany z organizmu za pomocą hemodializy, około 12,3% przyjętej dawki wydalone zostało podczas 4-godzinnej hemodializy. Rozpoczęcie hemodializy 4 godziny po podaniu dawki temsawiru związane było ze średnio 46% zwiększeniem wartości całkowitego C_{\max} w osoczu i średnio 11% zmniejszeniem wartości AUC w porównaniu do parametrów farmakokinetycznych u pacjentów niepoddawanych hemodializie.

Zaburzenia czynności wątroby

Wpływ zaburzeń czynności wątroby na ekspozycję na temsawir po podaniu pojedynczej dawki 600 mg fostemsawiru oceniano w badaniu otwartym u 30 dorosłych pacjentów z prawidłową czynnością wątroby (n=12), łagodnymi (klasa A w skali Childa-Pugha, n=6), umiarkowanymi (klasa B w skali Childa-Pugha, n=6) i ciężkimi (klasa C w skali Childa-Pugha, n=6) zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z łagodnymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby, zwiększenie parametrów ekspozycji na temsawir całkowity i w postaci niezwiązanej (C_{\max} i AUC) było od 1,2 do 2,2-krotne. Jednakże górna granica 2-stronnego 90% przedziału ufności dla wpływu zaburzeń czynności wątroby na wartość C_{\max} (temsawiru związanego i niezwiązanej) jest mniejsza od wartości granicznej C_{\max} wyznaczonej jako około 4,2-krotne zwiększenie stężenia (7500 ng/ml), ustalonej na podstawie zależności między ekspozycją i odpowiedzią na temsawir (patrz punkt 5.1 wpływ na elektrokardiogram).

Płeć

Populacyjne analizy farmakokinetyki wykazały brak istotnego klinicznie wpływu płci na ekspozycję na temsawir. Spośród 764 pacjentów uwzględnionych w analizie, 216 (28%) stanowiły kobiety.

Rasa

Populacyjne analizy farmakokinetyki wykazały brak istotnego klinicznie wpływu rasy na ekspozycję na temsawir.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Rakotwórczość i mutagenезa

Zarówno fostemsawir, jak i temsawir nie wykazywał działania mutagennego ani klastogennego w badaniach *in vitro* u bakterii i w kulturach komórkowych ssaków oraz w teście mikrojądrowym *in vivo* u szczurów. Fostemsawir nie wykazywał działania rakotwórczego w badaniach długoterminowych u myszy i szczurów po odpowiednio 26 i 100 tygodniach podawania przez zgłębnik.

Działanie toksyczne na rozród

Nie zaobserwowano wpływu na płodność samców szczurów po ekspozycjach na temsawir do 125 razy większych niż ekspozycja u ludzi po zastosowaniu zalecanej dawki u ludzi (ang. *recommended human dose*, RHD), pomimo toksycznego działania na jądra i najądrza. Nie stwierdzono również szkodliwego wpływu na płodność samic i wczesne etapy ciąży po ekspozycjach do 186 razy

większych niż ekspozycja u ludzi po zastosowaniu RHD. Chociaż w oddzielnym badaniu dotyczącym dystrybucji u ciężarnych samic szczura, którym podawano doustnie fostemsawir znakowany izotopem węgla ^{14}C wykazano narażenie zarodka i płodu, nie zaobserwowano wpływu na rozwój zarodka i płodu u tego gatunku po ekspozycjach do 200 razy większych niż ekspozycja u ludzi po zastosowaniu RHD. Nie zaobserwowano również wpływu na rozwój zarodka i płodu u królików po ekspozycjach do 30 razy większych niż ekspozycja u ludzi po zastosowaniu RHD. Nie zaobserwowano wpływu na rozwój przedurodzeniowy i pourodzeniowy potomstwa u szczurów, w tym na wejście w okres dojrzewania płciowego, nabycie zdolności uczenia się i zapamiętywania, po ekspozycjach do 50 razy większych niż ekspozycja u ludzi po zastosowaniu RHD. Po ekspozycjach u matek do 130 razy większych niż ekspozycja u ludzi po zastosowaniu RHD, u potomstwa zaobserwowano zmniejszenie zdolności przeżycia, prawdopodobnie w związku ze zwiększoną ekspozycją na temsawir spowodowaną laktacją. Temsawir jest obecny w mleku karmiących samic szczura i krwi młodych narażonych na temsawir poprzez laktację.

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

Fostemsawir oceniano w badaniach toksyczności po podaniu dawek wielokrotnych u szczurów (do 26 tygodni) i psów (do 39 tygodni). Badania telemetryczne układu sercowo-naczyniowego wykazały, że zarówno fostemsawir, jak i temsawir minimalnie wydłużały odstęp QT u psów (o około 8 do 18 milisekund) przy stężeniach temsawiru w osoczu większych niż dwukrotność C_{max} po podaniu RHD. Najważniejszymi obserwacjami były: toksyczny wpływ na jądra (zanik nabłonka plemnikotwórczego, zmniejszenie ruchliwości plemników i zmiany morfologiczne spermy), toksyczny wpływ na nerki (zmniejszenie pH moczu, rozszerzenie kanalików nerkowych, zwiększenie masy nerki i objętości moczu), toksyczny wpływ na nadnercza (rozszerzenie naczyń krwionośnych, zwiększenie masy i wymiarów gruczołu), toksyczny wpływ na wątrobę (złogi barwników żółciowych w kanalikach wątrobowych, złogi lipofuscyny w komórkach Kupffera). Działania te obserwowano wyłącznie u szczurów (ekspozycja ogólnoustrojowa ≥ 30 razy większa od klinicznej ekspozycji u ludzi po podaniu 600 mg fostemsawiru dwa razy na dobę, na podstawie AUC), z wyjątkiem toksycznego wpływu na wątrobę zgłaszanego u psów (przy ekspozycji ≥ 3 razy większej). Większość z tych działań była zależna od długości leczenia i odwracalna po jego przerwaniu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Hydroksypropyloceluloza
Hypromeloz
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 3350
Talk
Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Białe butelki z polietylenu o dużej gęstości (HDPE) zamykane zakrętkami z polipropylenu, z zabezpieczeniem przed dziećmi, z zamknięciem zgrzewanym indukcyjnie z warstwą polietylenu. Każde opakowanie zawiera jedną lub trzy butelki, z których każda zawiera 60 tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 4 lutego 2021

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. *Periodic Safety Update Reports, PSURs*)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan, RMP*)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Rukobia 600 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu
fostemsawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera sól fostemsawiru z trometamolem, co odpowiada 600 mg fostemsawiru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu
60 tabletek o przedłużonym uwalnianiu

180 (3 butelki zawierające po 60) tabletek o przedłużonym uwalnianiu

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

rukobia

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**ETYKIETA BUTELKI****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Rukobia 600 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu
fostemsawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera sól fostemsawiru z trometamolem, co odpowiada 600 mg fostemsawiru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

60 tabletek o przedłużonym uwalnianiu

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1518/001

EU/1/20/1518/002

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Rukobia 600 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu fostemsawir

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Rukobia i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Rukobia
3. Jak stosować lek Rukobia
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Rukobia
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Rukobia i w jakim celu się go stosuje

Lek Rukobia zawiera fostemsawir i jest rodzajem leku stosowanego w zakażeniu HIV (lek przeciwiwretrowirusowy) znanym jako *inhibitor przyłączania* (ang. *attachment inhibitor*, AI). Działa poprzez przyłączenie się do cząsteczki wirusa i zablokowanie jej wejścia do komórek krwi pacjenta.

Lek Rukobia jest stosowany jednocześnie z innymi lekami przeciwiwretrowirusowymi (*leczenie skojarzone*) w leczeniu zakażenia HIV u dorosłych pacjentów z ograniczonymi możliwościami leczenia (inne leki przeciwiwretrowirusowe nie są odpowiednio skuteczne lub nie są odpowiednie dla pacjenta).

Lek Rukobia nie leczy zakażenia HIV; zmniejsza ilość wirusa w organizmie pacjenta i utrzymuje ją na niskim poziomie. Ponieważ HIV zmniejsza liczbę komórek CD4 w organizmie, utrzymanie HIV na niskim poziomie pozwala na zwiększenie liczby komórek CD4 we krwi pacjenta. Komórki CD4 to rodzaj krwinek białych, które odgrywają ważną rolę, gdyż pomagają organizmowi zwalczać zakażenia.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Rukobia

Kiedy nie stosować leku Rukobia:

- jeśli pacjent ma **uczulenie na fostemsawir** lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6),
- jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z niżej wymienionych leków:

- **karbamazepina** lub **fenytoina** (leki stosowane w leczeniu **padaczki** i w zapobieganiu napadom drgawkowym);
- **mitotan** (stosowany w leczeniu różnych rodzajów **raka**);
- **enzalutamid** (stosowany w leczeniu **raka prostaty**);
- **ryfampicyna** (stosowana w leczeniu niektórych **zakażeń bakteryjnych**, takich jak gruźlica);
- leki zawierające **dziurawiec zwyczajny** (*Hypericum perforatum*) (produkt ziołowy stosowany w leczeniu **depresji**).

➔ **Jeśli pacjent uważa, że którykolwiek z powyższych punktów go dotyczy, nie wolno mu stosować leku Rukobia, dopóki nie omówi tego z lekarzem prowadzącym.**

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Należy zwracać uwagę na objawy

U niektórych osób przyjmujących leki stosowane w zakażeniu HIV mogą wystąpić inne objawy, które mogą być ciężkie. Należą do nich:

- objawy zakażenia i stanu zapalnego,
- ból stawów, sztywność i problemy z kośćmi.

Pacjent powinien wiedzieć o ważnych oznakach i objawach, na które powinien zwrócić uwagę podczas stosowania leku Rukobia.

➔ Patrz punkt 4 tej ulotki

Przed zastosowaniem leku Rukobia, lekarz prowadzący musi wiedzieć

- Jeśli pacjent ma lub miał **problemy z sercem** lub jeśli zauważy jakiegokolwiek nieprawidłowe zmiany rytmu serca (takie jak zbyt szybkie lub za wolne bicie serca). Lek Rukobia może wpływać na rytm serca.
 - Jeśli pacjent ma lub miał **chorobę wątroby**, w tym wirusowe zapalenie wątroby typu B lub wirusowe zapalenie wątroby typu C.
- ➔ Należy porozmawiać z lekarzem prowadzącym, jeśli dotyczy to pacjenta. Może zaistnieć konieczność przeprowadzenia dodatkowych kontroli w trakcie leczenia, w tym badań krwi.

Pacjent będzie musiał regularnie badać krew

Tak długo, jak pacjent będzie stosował lek Rukobia, lekarz prowadzący będzie zalecał regularne badania krwi, mające na celu sprawdzenie ilości HIV we krwi pacjenta oraz kontrolę, czy nie występują działania niepożądane. Więcej informacji o tych działaniach niepożądanych zamieszczono w **punkcie 4** tej ulotki.

Pacjent powinien pozostać w stałym kontakcie z lekarzem prowadzącym

Lek Rukobia pozwala kontrolować stan pacjenta, ale nie leczy zakażenia HIV. Pacjent musi przyjmować lek codziennie, aby powstrzymać rozwój choroby. Ponieważ lek Rukobia nie leczy zakażenia HIV, u pacjenta w dalszym ciągu mogą wystąpić inne zakażenia i choroby związane z zakażeniem HIV.

➔ **Pacjent powinien pozostać w kontakcie z lekarzem prowadzącym i nie przerywać stosowania leku Rukobia, chyba że zaleci to lekarz.**

Dzieci i młodzież

Lek Rukobia nie jest przeznaczony dla dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie został przebadany w tej grupie wiekowej.

Lek Rukobia a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi prowadzącemu lub farmaceutce o wszystkich lekach przyjmowanych

przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Nie wolno przyjmować leku Rukobia jednocześnie z niektórymi innymi lekami

Pacjentowi nie wolno przyjmować leku Rukobia, jeśli stosuje którykolwiek z wymienionych leków:

- **karbamazepina** lub **fenytoina**, stosowane w leczeniu **padaczki** i w zapobieganiu napadom drgawkowym;
- **mitotan**, stosowany w leczeniu różnych rodzajów **raka**;
- **enzalutamid**, stosowany w leczeniu **raka prostaty**;
- **ryfampicyna**, stosowana w leczeniu **niektórych zakażeń bakteryjnych**, takich jak **gruźlica**;
- leki zawierające **dziurawiec zwyczajny** (*Hypericum perforatum*) (produkt ziołowy stosowany w leczeniu **depresji**).

Nie zaleca się stosowania tego leku jednocześnie z lekiem Rukobia:

- elbaswir / grazoprewir, stosowane w leczeniu **zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C**.
- ➔ **Należy powiedzieć lekarzowi prowadzącemu lub farmaceutce**, jeśli pacjent jest leczony tymi lekami.

Niektóre leki mogą wpływać na sposób działania leku Rukobia

lub mogą zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych. Lek Rukobia może również wpływać na działanie niektórych innych leków.

Należy powiedzieć lekarzowi prowadzącemu, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z wymienionych poniżej leków:

- ➔ amiodaron, dyzopiramid, ibutyliid, prokainamid, chinidyna lub sotalol, stosowane w leczeniu **chorób serca**;
- ➔ **statyny** (atorwastatyna, fluwastatyna, pitawastatyna, rozuwastatyna lub symwastatyna), stosowane w celu **zmniejszenia stężenia cholesterolu** we krwi;
- ➔ etynyloestradiol, stosowany w **kontroli urodzeń**;
- ➔ alafenamid tenofowiru, stosowany jako **lek przeciwwirusowy**.
- ➔ **Należy powiedzieć lekarzowi prowadzącemu lub farmaceutce**, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z tych leków. Lekarz prowadzący może podjąć decyzję o zmianie dawki lub konieczności przeprowadzenia dodatkowych kontroli.

Ciąża

Jeśli pacjentka **jest w ciąży** lub **przypuszcza, że może być w ciąży** lub gdy **planuje mieć dziecko**, **nie wolno jej przyjmować leku Rukobia**, bez konsultacji z lekarzem prowadzącym. Lekarz prowadzący omówi z pacjentką korzyści dla pacjentki i ryzyko dla dziecka wynikające ze stosowania leku Rukobia w czasie ciąży.

Karmienie piersią

Nie zaleca się karmienia piersią przez kobiety zakażone wirusem HIV, ponieważ wirusa HIV można przekazać dziecku z mlekiem matki.

Nie wiadomo, czy składniki leku Rukobia mogą przeniknąć do mleka matki i zaszkodzić dziecku. Jeżeli pacjentka karmi piersią lub rozważa karmienie piersią, **powinna jak najszybciej skonsultować się** z lekarzem.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Rukobia może powodować zawroty głowy i inne działania niepożądane, które powodują zmniejszenie koncentracji.

Nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn, chyba że pacjent jest pewien, że lek nie powoduje u niego tych objawów.

3. Jak stosować lek Rukobia

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza prowadzącego. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza prowadzącego lub farmaceuty.

- **Zwykle zalecana dawka** leku Rukobia to jedna tabletkę 600 mg dwa razy na dobę.
- **Lek Rukobia należy połykać w całości** z niewielką ilością płynu. **Tabletek nie należy żuć, kruszyć ani dzielić** – jeśli to nastąpi, istnieje ryzyko, że lek uwolni się do organizmu zbyt szybko.
- Lek Rukobia można przyjmować **z jedzeniem lub bez jedzenia.**

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Rukobia

W razie przyjęcia zbyt dużej liczby tabletek leku Rukobia należy **skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub farmaceutą.** Jeśli to możliwe, należy pokazać im opakowanie leku Rukobia.

Pominięcie przyjęcia leku Rukobia

Pacjent powinien przyjąć pominiętą dawkę, jak tylko sobie o tym przypomni. Jednakże, jeśli jest to czas przyjęcia następnej dawki, należy pominąć zapomnianą dawkę i kontynuować leczenie jak przedtem. **Nie należy stosować dawki podwójnej** w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Jeśli pacjent ma wątpliwości dotyczące dalszego postępowania, powinien **zapytać lekarza prowadzącego lub farmaceutę.**

Przerwanie stosowania leku Rukobia

Nie przerywać stosowania leku Rukobia bez konsultacji z lekarzem.

W celu kontroli zakażenia HIV i zahamowania postępu choroby, należy stosować lek Rukobia tak długo, jak zaleci lekarz prowadzący. Nie przerywać stosowania, chyba że zaleci to lekarz.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią, **dlatego bardzo ważne jest, aby informować lekarza o jakichkolwiek zmianach stanu zdrowia.**

Objawy zakażenia i stanu zapalnego są częste (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób)

Osoby z zaawansowanym zakażeniem HIV (AIDS) mają osłabiony układ odpornościowy i są bardziej narażone na rozwój ciężkich zakażeń (*zakażeń oportunistycznych*). Po rozpoczęciu leczenia układ odpornościowy staje się silniejszy i zaczyna zwalczać zakażenia.

Mogą rozwinąć się objawy zakażenia i stanu zapalnego, wywołane przez:

- wcześniejsze, mające ukryty przebieg zakażenia, powodujące pojawienie się objawów zapalenia, gdy organizm zaczyna je zwalczać,
- układ odpornościowy atakujący zdrowe tkanki organizmu (*zaburzenia autoimmunologiczne*).

Objawy zaburzeń autoimmunologicznych mogą rozwinąć się wiele miesięcy po rozpoczęciu przyjmowania leku w leczeniu zakażenia HIV.

Objawami mogą być:

- **osłabienie mięśni** i (lub) **ból mięśni**,
- **ból** lub **obrzęk stawów**,
- **osłabienie** rozpoczynające się w rękach i stopach, i postępujące w kierunku tułowia,
- **kołatania serca** lub **drżenie**,
- **nadpobudliwość** (nadmierne pobudzenie psychoruchowe).

Jeżeli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy zakażenia i stanu zapalnego lub jeśli pacjent zauważy którykolwiek z powyższych objawów:

- ➔ **Należy natychmiast powiadomić lekarza prowadzącego.** Nie należy przyjmować innych leków stosowanych w zakażeniach bez konsultacji z lekarzem prowadzącym.

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób):

- nudności;
 - biegunka;
 - wymioty;
 - ból brzucha;
 - ból głowy,
 - wysypka.
- ➔ **Należy porozmawiać z lekarzem prowadzącym**, jeśli wystąpią jakiegokolwiek działania niepożądane.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób):

- niestrawność (*dyspepsja*);
 - brak energii (*zmęczenie*);
 - zaburzenia rytmu serca widoczne w badaniu EKG (*wydłużenie odstępu QT*);
 - ból mięśni;
 - uczucie senności;
 - zawroty głowy;
 - zaburzenia smaku;
 - wiatry;
 - trudności z zasypianiem (*bezsenność*),
 - swędzenie (*świąd*).
- ➔ **Należy porozmawiać z lekarzem prowadzącym**, jeśli wystąpią jakiegokolwiek działania niepożądane.

Niektóre działania niepożądane mogą ujawnić się tylko w badaniach krwi i mogą nie wystąpić od razu po rozpoczęciu stosowania leku Rukobia.

Częstymi działaniami niepożądanymi, które mogą ujawnić w badaniach krwi, są:

- zwiększenie aktywności enzymów wytwarzanych w mięśniach (kinaza fosfokreatynowa, wskaźnik uszkodzenia mięśni);
- zwiększenie stężenia kreatyniny, wskaźnika prawidłowej czynności nerek;
- zwiększenie aktywności enzymów wytwarzanych w wątrobie (aminotransferaz, które są wskaźnikami uszkodzenia wątroby).

Inne działania niepożądane, które mogą ujawnić się w badaniach krwi

Inne działania niepożądane wystąpiły u niektórych pacjentów, ale ich dokładna częstość jest nieznana:

- zwiększenie stężenia bilirubiny (substancji wytwarzanej w wątrobie) we krwi.

Bóle stawów, sztywność i schorzenia kości

U niektórych pacjentów poddanych skojarzonemu leczeniu zakażenia HIV może rozwinąć się zaburzenie zwane *martwicą kości*. Następuje wówczas obumarzenie części tkanki kostnej spowodowane ograniczeniem dopływu krwi do kości. Prawdopodobieństwo wystąpienia tego zaburzenia jest większe u pacjentów, którzy:

- przez długi czas stosują leczenie skojarzone,
- dodatkowo stosują leki przeciwzapalne zwane kortykosteroidami,
- piją alkohol,
- mają bardzo słaby układ odpornościowy,
- mają nadwagę.

Objawami martwicy kości są:

- sztywność stawów,
- bóle stawów (zwłaszcza w biodrze, kolanach lub barkach),
- trudności w poruszaniu się.

Jeżeli pacjent zauważy którykolwiek z tych objawów:

➔ **Należy powiadomić lekarza prowadzącego.**

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Rukobia

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować leku Rukobia po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i butelce po EXP.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania tego leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Rukobia

- Substancją czynną leku jest fostemsawir. Każda tabletkę zawiera sól fostemsawiru z trometamolem, co odpowiada 600 mg fostemsawiru.
- Pozostałe składniki to: hydroksypropyloceluloza, hypromeloza, krzemionka koloidalna bezwodna, magnezu stearynian, alkohol poliwinylowy, tytanu dwutlenek (E171), makrogol 3350, talk, żelaza tlenek żółty (E172), żelaza tlenek czerwony (E172).

Jak wygląda lek Rukobia i co zawiera opakowanie

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu Rukobia, 600 mg, mają postać beżowych, owalnych, obustronnie wypukłych tabletek powlekanych o wymiarach około 19 mm długości, 10 mm szerokości i 8 mm grubości, z wytłoczonym napisem „SV 1V7” po jednej stronie

Każde opakowanie zawiera jedną lub trzy butelki, z których każda zawiera 60 tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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@viihealthcare.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@viihealthcare.com

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

Ísland

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@viihealthcare.com

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Sverige

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

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.