

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rukobia 600 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje fostemsavirum 600 mg jako fostemsavirum trometamolium.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s prodlouženým uvolňováním

Běžové bikonvexní oválné potahované tablety o délce přibližně 19 mm, šířce přibližně 10 mm a tloušťce přibližně 8 mm, s vyraženým „SV 1V7“ na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Rukobia je v kombinaci s dalšími antiretroviroty indikován k léčbě infekce multirezistentním HIV-1 u dospělých, pro něž jinak není možné vytvořit supresivní antivirový léčebný režim (viz body 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Rukobia má být předepsán lékařem, který má zkušenosti s léčbou HIV infekce.

Dávkování

Doporučená dávka je 600 mg fostemsaviru dvakrát denně.

Vynechané dávky

Vynechá-li pacient dávku fostemsaviru, má pacient užít vynechanou dávku co nejdříve, jakmile si vynechání uvědomí, pokud se neblíží čas na další dávku. V takovém případě pacient vynechanou dávku neužije a pokračuje v obvyklém dávkovacím schématu. Pacient nemá vynechanou dávku nahradit zdvojnásobením následující dávky.

Starší pacienti

Není nutná úprava dávkování (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin či na hemodialýze není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost fostemsaviru u dětí a dospívajících do 18 let nebyly dosud stanoveny. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodě 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Způsob podání

Perorální podání.

Fostemsavir se může užívat s jídlem nebo nalačno (viz bod 5.2). Tablety s prodlouženým uvolňováním se polykají celé a zapíjejí vodou. Tablety se nemají kousat, drtit ani dělit.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Podávání souběžně se silnými induktory CYP3A jako jsou mimo jiné karbamazepin, fenytoin, mitotan, enzalutamid, rifampicin a třezalka tečkovaná (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Imunorestituční zánětlivý syndrom

U pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí v době zahájení antiretrovirové léčby (ART) se může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní infekce, která může způsobit závažné klinické stavy nebo zhoršení příznaků onemocnění. Takové reakce byly nejčastěji pozorovány během několika prvních týdnů či měsíců po zahájení antiretrovirové léčby. Mezi takovéto příklady patří cytomegalovirová retinitida, generalizované a/nebo fokální mykobakteriální infekce a pneumonie způsobená patogenem *Pneumocystis jirovecii* (dříve *P. carinii*). Jakékoli symptomy zánětu je třeba bezodkladně vyhodnotit a je-li to nutné, zahájit léčbu. Ve stavu imunitní reaktivace byl hlášen také výskyt autoimunitních onemocnění (jako je Gravesova choroba, autoimunitní hepatitida, polymyozitida a Guillainův–Barrého syndrom), hlášená doba do jejich nástupu je však variabilnější a k těmto příhodám může dojít mnoho měsíců po zahájení léčby a jejich projevy mohou být atypické.

Prodloužení intervalu QTc

Bylo prokázáno, že vyšší než terapeutická dávka fostemsaviru (při C_{max} přibližně 4,2krát vyšší než terapeutická dávka) významně prodlužuje interval QTc na elektrokardiogramu (viz bod 5.1). Při souběžném podávání fostemsaviru a léků se známým rizikem vzniku arytmií typu torsade de pointes (např. amiodaronem, disopyramidem, ibutilidem, prokainamidem, chinidinem nebo sotalolem) pacientům, u nichž bylo v minulosti zaznamenáno prodloužení QT intervalu, a rovněž pacientům s již existujícím relevantním kardiologickým onemocněním je třeba zachovávat opatrnost. K prodloužení QT intervalu navozenému léky mohou být náchylnější starší pacienti.

Pacienti souběžně infikovaní virem hepatitidy B nebo C

U pacientů se souběžnou infekcí hepatitidou B a/nebo C se doporučuje monitorovat jaterní testy. Pacienti s chronickou hepatitidou B nebo C léčení kombinovanou antiretrovirovou terapií jsou vystaveni zvýšenému riziku vzniku těžkých a potenciálně fatálních nežádoucích jaterních reakcí. V případě souběžné antivirové léčby hepatitidy B nebo C rovněž prostudujte příslušné informace o přípravku k daným léčivým přípravkům.

Oportunní infekce

Pacienty je nutné upozornit, že fostemsavir ani jiná antiretroviróvá léčba infekci HIV nevyлéčí a že u nich může docházet k vývoji oportunních infekcí a jiných komplikací vyskytujících se při infekci HIV. Pacienti proto musí zůstat pod pečlivým klinickým dohledem lékařů, kteří mají zkušenosti s léčbou těchto onemocnění spojených s infekcí HIV.

Přenos HIV

Ačkoli bylo prokázáno, že účinná virologická suprese dosažená antiretroviróvou léčbou podstatně snižuje riziko pohlavního přenosu infekce, zbytkové riziko nelze vyloučit. Je nutné přijmout opatření k zabránění přenosu dle doporučení platných na národní úrovni.

Osteonekróza

Přestože se u osteonekrózy předpokládá multifaktoriální etiologie (včetně užívání kortikosteroidů, bifosfonátů, konzumace alkoholu, těžké imunoprese, vyššího indexu tělesné hmotnosti), byly případy jejího výskytu hlášeny i u pacientů s pokročilým onemocněním způsobeným HIV a/nebo u pacientů dlouhodobě vystavených kombinované antiretroviróvé léčbě (CART). Pacienty je nutné upozornit, aby v případě, že budou pociťovat bolest či ztuhlost kloubů nebo pohybové obtíže, vyhledali lékaře.

Omezený rozsah antivirové aktivity

In vitro údaje naznačují, že antivirová aktivita temsaviru je omezena na kmeny HIV-1 skupiny M. Přípravek Rukobia se nemá používat k léčbě infekcí v důsledku jiných kmenů HIV-1 než skupiny M (viz bod 5.1).

V rámci HIV-1 skupiny M dochází k výrazně snížené antivirové aktivitě proti viru CRF01 AE. Dostupné údaje ukazují, že tento podtyp má přirozenou rezistenci k temsaviru (viz bod 5.1). Doporučuje se, aby se Rukobia nepoužívala k léčbě infekcí způsobených kmeny HIV-1 skupiny M podtypu CRF01 AE (viz bod 5.1).

Interakce s jinými léčivými přípravky

Souběžné podávání fostemsaviru s elbasvirem/grazoprevirem se nedoporučuje, neboť zvýšená koncentrace grazopreviru může zvýšit riziko zvýšené hladiny ALT (viz bod 4.5).

Při souběžném podávání některých statinů, které jsou substráty OATP1B1/3 nebo BCRP (rosuvastatin, atorvastatin, pitavastatin, simvastatin a fluvastatin), s fostemsavirem je nutná úprava dávkování a/nebo pečlivá titrace dávky (viz bod 4.5).

Při podávání fostemsaviru s perorálními kontraceptivy zvyšoval temsavir koncentrace ethinylestradiolu. U pacientů, jimž je podáván fostemsavir, nemá denní dávka léčby na bázi estrogenu včetně perorálních kontraceptiv přesáhnout 30 µg ethinylestradiolu (viz bod 4.5). Opatrnosti je třeba zejména u pacientů s dalšími rizikovými faktory vzniku tromboembolických příhod.

Pokud je fostemsavir podáván současně s tenofovir-alfenamidem (TAF), očekává se, že temsavir zvýší plazmatické koncentrace TAF inhibicí OATP1B1/3 a/nebo BCRP. Doporučená dávka TAF je 10 mg při podávání současně s fostemsavirem (viz bod 4.5).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinky dalších léčivých přípravků na farmakokinetiku temsaviru

Temsavir je substrátem P-glykoproteinu (P-gp) a proteinu rezistence karcinomu prsu (BCRP), ale nikoli transportéru organických aniontů OATP1B1 nebo OATP1B3. Jeho biotransformaci na dva cirkulující

metabolity zprostředkovávají neidentifikované esterázy (36,1 %), kdy je metabolitem BMS-646915, nebo enzym cytochrom P₄₅₀ (CYP)3A4 (21,2 %), kdy je metabolitem BMS-930644.

Při souběžném podávání fostemsaviru se silným induktorem CYP3A rifampicinem bylo zaznamenáno významné snížení plazmatických koncentrací temsaviru. K významnému snížení plazmatických koncentrací temsaviru může dojít rovněž při souběžném podávání fostemsaviru s jinými silnými induktory CYP3A, což může vést ke ztrátě virologické odpovědi (viz bod 4.3).

Na základě výsledků klinických studií lékových interakcí kobicistatu a ritonaviru lze fostemsavir podávat souběžně se silnými inhibitory CYP3A4, BCRP a/nebo P-gp (např. klarithromycinem, itraconazolem, posakonazolem a vorikonazolem) bez úpravy dávkování.

Účinek temsaviru na farmakokinetiku jiných léčivých přípravků

In vitro inhiboval temsavir OATP1B1 (IC₅₀ = 32 μmol) a OATP1B3 (IC₅₀ = 16 μmol). Vedle toho inhiboval temsavir a jeho dva metabolity (BMS-646915 a BMS-930644) také BCRP (IC₅₀ = 12; 35; resp. 3,5–6,3 μmol). Na základě těchto údajů se předpokládá, že temsavir bude mít vliv na farmakokinetiku léčivých látek, které jsou substráty OATP1B1/3 nebo BCRP (např. rosuvastatin, atorvastatin, simvastatin, pitavastatin a fluvastatin). Pro určité statiny se proto doporučuje úprava dávkování a/nebo pečlivá titrace dávky.

Tabulkový přehled interakcí

V tabulce 1 jsou uvedeny vybrané lékové interakce. Doporučení vycházejí buď ze studií lékových interakcí nebo interakcí predikovaných na základě předpokládané míry interakce a potenciálu výskytu závažných nežádoucích účinků či ztráty účinnosti. (Zkratky: ↑ = zvýšení; ↓ = snížení; ↔ = bez významné změny; AUC = plocha pod koncentrační křivkou v čase; C_{max} = maximální zaznamenaná koncentrace, C_τ = koncentrace na konci dávkovacího intervalu; * = za použití srovnání údajů ze studií s historickými farmakokinetickými údaji).

Tabulka 1: Interakce

Souběžně podávané léčivé přípravky podle terapeutických oblastí	Vliv na koncentraci temsaviru nebo souběžně podávaného léčivého přípravku	Doporučení týkající se souběžného podávání
Antivirotika působící proti HIV-1		
<i>Nenukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy</i>		
Efavirenz (EFV)	Temsavir ↓ (indukce enzymu CYP3A) ¹	Tato interakce nebyla zkoumána. Předpokládá se, že efavirenz snižuje plazmatické koncentrace temsaviru. Úprava dávkování není nutná.
Etravirin (ETR) bez potencovaných inhibitorů proteázy	Temsavir ↓ AUC ↓ 50 % C _{max} ↓ 48 % C _τ ↓ 52 % (indukce enzymů CYP3A) ¹ ETR ↔	Etravirin snížil plazmatické koncentrace temsaviru. Není nutná úprava dávkování ani jednoho z přípravků.
Nevirapin (NVP)	Temsavir ↓ (indukce enzymů CYP3A) ¹	Tato interakce nebyla zkoumána. Předpokládá se, že nevirapin snižuje plazmatické koncentrace temsaviru. Úprava dávkování není nutná.
<i>Nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy</i>		
Tenofovir-disoproxil (TDF)	Temsavir ↔ AUC ↔	Ani u jednoho z léčivých přípravků není nutná úprava dávkování.

	$C_{max} \downarrow 1 \%$ $C\tau \uparrow 13 \%$ Tenofovir \uparrow AUC $\uparrow 19 \%$ $C_{max} \uparrow 18 \%$ $C\tau \uparrow 28 \%$	
Tenofovir-alafenamid (TAF)	TAF \uparrow (inhibice OATP1B1/3 a/nebo BCRP)	Tato interakce nebyla zkoumána. Předpokládá se, že temsavir zvyšuje plazmatické koncentrace tenofovir-alafenamidu. Doporučená dávka TAF je 10 mg při souběžném podávání s fostemsavirem.
<i>Inhibitor proteázy</i>		
Atazanavir (ATV) / ritonavir (RTV)	Temsavir \uparrow AUC $\uparrow 54 \%$ $C_{max} \uparrow 68 \%$ $C\tau \uparrow 57 \%$ (inhibice enzymů CYP3A a P-gp) ¹ ATV \leftrightarrow RTV \leftrightarrow	Atazanavir/ritonavir zvýšil koncentrace temsaviru. Ani u jednoho z léčivých přípravků není nutná úprava dávkování.
Darunavir (DRV) / kobicistat	Temsavir \uparrow AUC $\uparrow 97 \%$ $C_{max} \uparrow 79 \%$ $C\tau \uparrow 124 \%$ (inhibice enzymů CYP3A, P-gp a/nebo BCRP) ¹	Darunavir/kobicistat zvýšil plazmatické koncentrace temsaviru. Úprava dávkování není nutná.
Darunavir (DRV) / ritonavir	Temsavir \uparrow AUC $\uparrow 63 \%$ $C_{max} \uparrow 52 \%$ $C\tau \uparrow 88 \%$ (inhibice enzymů CYP3A a P-gp) ¹ DRV \leftrightarrow AUC $\downarrow 6 \%$ $C_{max} \downarrow 2 \%$ $C\tau \downarrow 5 \%$ RTV \leftrightarrow AUC $\uparrow 15 \%$ $C_{max} \leftrightarrow$ $C\tau \uparrow 19 \%$	Darunavir/ritonavir zvýšil plazmatické koncentrace temsaviru. Při souběžném podávání není ani u jednoho z léčivých přípravků nutná úprava dávkování.
Darunavir (DRV) / ritonavir + etravirin	Temsavir \uparrow AUC $\uparrow 34 \%$ $C_{max} \uparrow 53 \%$ $C\tau \uparrow 33 \%$ Darunavir \downarrow AUC $\downarrow 6 \%$ $C_{max} \downarrow 5 \%$ $C\tau \downarrow 12 \%$	Darunavir/ritonavir podávaný souběžně s etravirem zvýšil plazmatické koncentrace temsaviru. Při souběžném podávání není ani u jednoho z léčivých přípravků nutná úprava dávkování.

	<p>Ritonavir ↑ AUC ↑ 9 % C_{max} ↑ 14 % C_τ ↑ 7 %</p> <p>Etravirin ↔ AUC ↑ 28 % C_{max} ↑ 18 % C_τ ↑ 28 %</p>	
Látky optimalizující farmakokinetiku		
Kobicistat (COBI)	<p>Temsavir ↑ AUC ↑ 93 % C_{max} ↑ 71 % C_τ ↑ 136 % (inhibice enzymů CYP3A, P-gp a/nebo BCRP)¹</p>	Kobicistat zvýšil plazmatické koncentrace temsaviru. Úprava dávkování není nutná.
Ritonavir	<p>Temsavir ↑ AUC ↑ 45 % C_{max} ↑ 53 % C_τ ↑ 44 % (inhibice enzymů CYP3A a P-gp)¹</p> <p>RTV ↔</p>	Ritonavir zvýšil plazmatické koncentrace temsaviru. Ani u jednoho z léčivých přípravků není nutná úprava dávkování.
Jiné		
Maravirok (MVC)	<p>Temsavir ↔ C_{max} ↑ 13 % AUC ↑ 10 % C_τ ↓ 10 %</p> <p>MVC ↔ AUC ↑ 25 % C_{max} ↑ 1 % C_τ ↑ 37 %</p>	Ani u jednoho z léčivých přípravků není nutná úprava dávkování.
Raltegravir (RAL)	<p>Temsavir ↔*</p> <p>RAL ↔*</p>	Ani u jednoho z léčivých přípravků není nutná úprava dávkování.
Ostatní léčivé přípravky		
Buprenorfin/naloxon	<p>Buprenorfin ↔ AUC ↑ 30 % C_{max} ↑ 24 %</p> <p>Norbuprenorfin ↔ AUC ↑ 39 % C_{max} ↑ 24 %</p>	Úprava dávkování není nutná.
Methadon	<p>Methadon ↔</p> <p>R-methadon AUC ↑ 13 % C_{max} ↑ 15 %</p> <p>S-methadon AUC ↑ 15 %</p>	Úprava dávkování není nutná.

	C_{max} ↑ 15 %	
Antagonisté H ₂ receptorů: Famotidin	Temsavir ↔ AUC ↑ 4 % C_{max} ↑ 1 % C_t ↓ 10 %	Při podávání v kombinaci s léčivými přípravky zvyšujícími žaludeční pH není nutná úprava dávkování.
Perorální kontraceptiva: Ethinylestradiol (EE)	EE ↑ AUC ↑ 39 % C_{max} ↑ 40 % (inhibice enzymů CYP a/nebo BCRP) ¹	Dávka EE nemá překročit 30 µg denně. Opatrnosti je třeba zejména u pacientů s dalšími rizikovými faktory vzniku tromboembolických příhod (viz bod 4.4).
Norethisteron-acetát (NE)	NE ↔ AUC ↑ 8 % C_{max} ↑ 8 %	Úprava dávkování není nutná.
Rifabutin	Temsavir ↓ AUC ↓ 30 % C_{max} ↓ 27 % C_t ↓ 41 % (indukce enzymů CYP3A) ¹	Rifabutin snížil plazmatické koncentrace temsaviru. Úprava dávkování není nutná.
Rifabutin + ritonavir	Temsavir ↑ AUC ↑ 66 % C_{max} ↑ 50 % C_t ↑ 158 %	Rifabutin podávaný souběžně s ritonavirem zvýšil plazmatické koncentrace temsaviru. Úprava dávkování není nutná.
Rifampicin	Temsavir ↓ AUC ↓ 82 % C_{max} ↓ 76 % (indukce enzymů CYP3A)	Souběžné podávání rifampicinu může vést ke ztrátě virologické odpovědi na fostemsavir v důsledku významného snížení plazmatických koncentrací temsaviru silnou indukci CYP3A4. Souběžné podávání fostemsaviru a rifampicinu je proto kontraindikováno. Přestože to nebylo předmětem zkoumání, souběžné užívání fostemsaviru a dalších silných induktorů CYP3A4 je kontraindikováno (viz bod 4.3).
Inhibitory HMG-CoA reductázy: Rosuvastatin Atorvastatin Pitavastatin Fluvastatin Simvastatin	Rosuvastatin ↑ AUC ↑ 69 % C_{max} ↑ 78 % (inhibice OATP1B1/3 a/nebo BCRP)	Inhibice OATP1B1/3 a/nebo BCRP způsobená temsavirem vede při souběžném podávání fostemsaviru ke zvýšení plazmatických koncentrací rosuvastatinu. Použijte proto nejnižší možnou startovací dávku rosuvastatinu a pacienta pečlivě sledujte. Přestože to nebylo předmětem zkoumání, u ostatních statinů, které jsou substráty OATP1B1/3 a/nebo BCRP, používejte nejnižší možnou startovací dávku a u pacienta pečlivě sledujte možný vznik nežádoucích účinků spojených s inhibitory HMG-CoA reductázy.

Pravastatin	Pravastatin ↑	Přestože to nebylo předmětem zkoumání, u pravastatinu se nepředpokládá klinicky relevantní zvýšení jeho plazmatických koncentrací, neboť není substrátem BCRP. Úprava dávkování není nutná.
Přímo působící antivirotika proti viru hepatitidy C (HCV DAA): Elbasvir/grazoprevir Sofosbuvir Ledipasvir Velpatasvir Voxilaprevir Ombitasvir Paritaprevir Dasabuvir Glekaprevir Pibrentasvir Daklatasvir	Grazoprevir ↑ (inhibice OATP1B1/3) HCV-DAA ↑	Tato interakce nebyla zkoumána. Inhibicí OATP1B1/3 může temsavir v klinicky relevantní míře zvyšovat plazmatické koncentrace grazopreviru. Souběžné podávání fostemsaviru s elbasvirem/grazoprevirem se nedoporučuje, neboť zvýšená koncentrace grazopreviru může zvýšit riziko zvýšené hladiny ALT. Přestože to nebylo předmětem zkoumání, může temsavir zvýšit plazmatické koncentrace dalších HCV DAA. Úprava dávkování není nutná.

¹Potenciální mechanismy lékových interakcí

Léčivé přípravky prodlužující QT interval

Informace o případné farmakodynamické interakci mezi fostemsavirem a léčivými prodlužujícími na EKG interval QTc nejsou k dispozici. Studie zdravých pacientů, u nichž vyšší než terapeutická dávka fostemsaviru vedla k prodloužení intervalu QTc, však ukazuje, že je při souběžném podávání fostemsaviru s léčivými se známým rizikem vzniku arytmie typu torsade de pointes třeba zachovávat opatrnost (viz body 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

O podávání fostemsaviru těhotným ženám nejsou k dispozici žádné údaje, případně jsou tyto údaje pouze omezené (výstupy z méně než 300 případů těhotenství).

Studie na zvířatech nevykazují při expozici temsaviru v rozmezí odpovídajícím doporučené dávce u člověka přímé ani nepřímé škodlivé vlivy na reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). U březích samic potkanů prochází fostemsavir a/nebo jeho metabolity placentou a vstupuje do tkání plodu.

Z preventivních důvodů je tedy vhodné vyhnout se užívání přípravku Rukobia v průběhu těhotenství.

Kojení

Doporučuje se, aby ženy infikované HIV za žádných okolností své děti nekojily, aby se zabránilo přenosu HIV.

Není známo, zda je fostemsavir/temsavir vylučován do lidského mateřského mléka. Dostupné toxikokinetické údaje získané u kojících samic potkanů vykazaly vylučování fostemsaviru/temsaviru do mléka (viz bod 5.3).

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účincích fostemsaviru na fertilitu mužů a žen. Studie na zvířatech neukazují, že by fostemsavir měl při klinicky relevantních dávkách účinky na mužskou nebo ženskou fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Fostemsavir má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienty je nutno informovat, že během léčby fostemsavirem byl hlášen výskyt bolestí hlavy, závratí a somnolence (viz bod 4.8). Při zvažování schopnosti pacienta řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje je třeba mít na paměti klinický stav pacienta a profil nežádoucích účinků fostemsaviru.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejzávažnějším nežádoucím účinkem byl imunorestituční zánětlivý syndrom (viz bod 4.4). Nejběžněji zaznamenanými nežádoucími účinky, které se projevily v průběhu léčby, byly průjem (24 %), bolest hlavy (17 %), nauzea (15 %), vyrážka (12 %), bolest břicha (12 %) a zvracení (11 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky zjištěné v rámci klinických hodnocení jsou uvedeny v tabulce 2 podle třídy orgánových systémů a frekvence výskytu. Frekvence jsou definovány jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$) a velmi vzácné ($< 1/10\ 000$).

Tabulka 2: Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Třída orgánových systémů	Frekvence výskytu ¹	Nežádoucí účinky
Poruchy imunitního systému	Časté	Imunorestituční zánětlivý syndrom ² (viz bod 4.4)
Psychiatrické poruchy	Časté	Insomnie
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolest hlavy
	Časté	Závrať, somnolence, dysgeuzie
Srdeční poruchy	Časté	Prodloužený interval QT na elektrokardiogramu (viz bod 4.4)
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Průjem, nauzea, bolest břicha ³ , zvracení
	Časté	Dyspepsie, flatulence
Poruchy jater a žlučových cest	Časté	Zvýšená hladina aminotransferáz ⁴
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Velmi časté	Vyrážka ⁵
	Časté	Pruritus ⁶
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Časté	Myalgie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Únava
Vyšetření	Časté	Zvýšená hladina kreatininu v krvi, zvýšená hladina kreatinfosfokinázy v krvi

¹ Vypočteno na základě údajů o bezpečnosti u 570 pacientů (n = 370 ze studie [BRIGHTE] fáze III ve 144. týdnu a n = 200 ze studie fáze Ib s průměrnou dobou trvání 174 týdnů).

² Zahrnuje imunorestituční zánětlivou reakci centrálního nervového systému a imunorestituční zánětlivý syndrom.

³ Zahrnuje břišní diskomfort, bolest břicha a bolest v nadbříšku.

⁴ Zahrnuje zvýšené hladiny ALT, AST, jaterních enzymů a aminotransferáz.

⁵ Zahrnuje vyrážku, erytematózní vyrážku, generalizovanou vyrážku, makulózní vyrážku, makulopapulózní vyrážku, papulózní vyrážku, svědivou vyrážku a vezikulózní vyrážku.

⁶ Zahrnuje pruritus a generalizovaný pruritus.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Změny výsledků laboratorních chemických testů

Po léčbě fostemsavirem bylo pozorováno zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy (CPK), která byla převážně mírně nebo středně zvýšená. Tyto změny byly vzácně spojeny s muskuloskeletálními obtížemi a nejsou považovány za klinicky relevantní.

Ke klinicky relevantnímu zvýšení hladiny kreatininu v séru došlo primárně u pacientů, u nichž byly identifikovány rizikové faktory snížené funkce ledvin včetně preexistující anamnézy onemocnění ledvin a/nebo souběžného podávání léků, u nichž je známo, že způsobují zvýšení hladiny kreatininu. Kauzální souvislost mezi fostemsavirem a zvýšenou hladinou kreatininu v séru nebyla prokázána.

Asymptomatické případy zvýšení hladiny kreatininu, kreatinfosfokinázy a jaterních enzymů byly převážně 1. a 2. stupně a nevyžadovaly přerušování léčby.

Po nasazení fostemsaviru bylo pozorováno zvýšení hladiny konjugovaného bilirubinu. Výskyt klinicky významných případů byl méně častý a byl ovlivněn výskytem přidružených závažných příhod spojených s komorbiditami, jež neměly souvislost s dávkováním zkoumané medikace (např. sepse, cholangiokarcinom nebo jiné komplikace souběžné virové jaterní infekce). U ostatních hlášených případů byla zvýšená hladina konjugovaného bilirubinu (bez klinického ikteru) obvykle přechodná, nebyla doprovázena zvýšením hladin jaterních aminotransferáz a podařilo se ji vyřešit při pokračující léčbě fostemsavirem.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Pro případ předávkování fostemsavirem neexistuje žádná specifická léčba. V případě předávkování se doporučuje monitorovat u pacienta možný výskyt jakýchkoli známek nebo příznaků nežádoucích reakcí a nasadit odpovídající symptomatickou léčbu. Dle potřeby je nutno uplatnit standardní podpůrná opatření včetně monitorování životních funkcí a sledování klinického stavu pacienta. Protože se temsavir v plazmě silně váže na proteiny, je nepravděpodobné, že by dialýza významně napomohla jeho odstranění.

Další léčba se doporučuje podle klinického obrazu nebo dle doporučení národního toxikologického centra, pokud existuje.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotika pro systémovou aplikaci, jiná antivirotika, ATC kód: J05AX29.

Mechanismus účinku

Fostemsavir je prolečivo bez významné antivirové aktivity, které je po odštěpení fosfonooxymethylové skupiny *in vivo* hydrolyzována na aktivní složku, temsavir (viz bod 5.2). Temsavir se váže přímo na podjednotku gp120 v glykoproteinu gp160 tvořícím obalovou strukturu HIV-1 a selektivně inhibuje interakci mezi virem a buněčným receptorem CD4, čímž zabraňuje vstupu viru do hostitelských buněk a jejich infikování.

Farmakodynamické účinky

Antivirová aktivita v buněčné kultuře

Temsavir vykazoval proměnlivou aktivitu u podtypu HIV-1. Hodnoty IC₅₀ se při působení proti klinicky izolovaným subtypům A, B, B', C, D, F, G a CRF01_AE v PBMC u temsaviru pohybovaly v rozmezí od 0,01 do > 2 000 nmol. Temsavir nebyl účinný proti HIV-2. Vzhledem k vysokým frekvencím polymorfismu S375H (98 %) a S375M/M426L/M434I (100 %) temsavir není aktivní proti virům skupiny O a skupiny N (viz bod 4.4).

Proti panelu 1 337 klinických izolátů v testu PhenoSense Entry byla průměrná hodnota IC₅₀ 1,73 nmol (rozmezí 0,018 až > 5 000 nmol). Testované izoláty zahrnovaly podtypy B (n = 881), C (n = 156), F1

(n = 48), A (n = 43), BF1 (n = 29), BF (n = 19), A1 (n = 17) a CRF01_AE (n = 5). Podtyp CRF01_AE byl spojen s vyššími hodnotami IC₅₀ (u pěti z pěti izolátů přesahovaly hodnoty IC₅₀ temsaviru 100 nmol). Na základě dostupných údajů je CRF01_AE považován za přirozeně rezistentní vůči temsaviru a to vzhledem k přítomnosti polymorfismů na pozicích S375H a M475I (viz níže).

Antivirová účinnost v kombinaci s jinými antivirotiky

Během testování temsaviru *in vitro* nebyl pozorován antagonismus abakaviru, didanosinu, emtricitabinu, lamivudinu, stavudinu, tenofovir-disoproxilu, zidovudinu, efavirenzu, nevirapinu, atazanaviru, indinaviru, lopinaviru, ritonaviru, sachinaviru, enfuvirtidu, maraviroku, ibalizumabu, delavirdinu, rilpivirinu, darunaviru, dolutegraviru nebo raltegraviru. Kromě toho antivirotika bez vlastní aktivity proti HIV (entekavir, ribavirin) nemají na účinnost temsaviru žádný zjevný účinek.

Rezistence in vitro

Sériové pasážování laboratorních kmenů LAI, NL₄₋₃ nebo Bal ve zvyšujících se koncentracích temsaviru (TMR) po dobu 14 až 49 dní vedlo u gp120 k substitucím na pozicích L116, A204, M426, M434 a M475. Byly zkoumány fenotypy rekombinantních LAI virů obsahujících substituce selektované TMR. Dále byly hodnoceny fenotypy virů se substitucemi na pozici S375, které byly v rámci klinických studií hodnotících fostemsavir zjištěny ve vzorcích pořízených před zahájením léčby. Fenotypy, u nichž se substituce považují za klinicky relevantní, jsou uvedeny v tabulce níže (tabulka 3).

Tabulka 3: Fenotypy rekombinantních LAI virů obsahujících klinicky relevantní substituce gp120

Substituce	Násobná změna EC ₅₀ ve srovnání s divokým typem	Frekvence výskytu v databázi 2018 LANL v %
Divoký typ	1	-
S375H	48	10,71
S375I	17	1,32
S375M	47	1,17
S375N	1	1,96
S375T	1	8,86
S375V	5,5	-
S375Y	> 10 000	0,04
M426L	81	5,33
M426V	3,3	0,31
M434I	11	10,19
M434T	15	0,55
M475I	4,8	8,84
M475L	17	0,09
M475V	9,5	0,12

Poznámka: Fenotyp substitucí na pozicích L116 a A204 nebyl do tabulky zařazen, protože není považován za klinicky relevantní.

Temsavir si uchoval účinnost proti laboratorně odvozeným virům nezávislým na CD4.

Zkřížená rezistence

Nebyla prokázána zkřížená rezistence na jiná antiretrovirovika. Temsavir si zachoval aktivitu proti virům rezistentním k INSTI raltegravir; NNRTI rilpivirin; NRTI abakavir, lamivudin, tenofovir, zidovudin; PI atazanavir a darunavir a inhibitor fúze gp41 enfuvirtid.

Některé CCR5-tropní viry rezistentní na maravirok vykazují sníženou citlivost na temsavir. Jak inhibitor po připojení cílený na CD4 ibalizumab, tak inhibitor předběžného připojení fostemsaviru cílený na gp120, vyvíjejí rezistenci spojenou s mutací v gp120. U klinických izolátů si pět ze sedmi virů rezistentních k ibalizumabu zachovalo citlivost k temsaviru, zatímco další dva viry snížily citlivost jak na temsavir (>1 400násobné snížené citlivosti), tak na ibalizumab.

Kromě toho si maravirok, ibalizumab a enfuvirtid uchovaly účinnost proti mutacím vytvořeným místně cílenou mutagenézí se sníženou citlivostí na temsavir nebo proti klinicky zjištěným obalovým strukturám, které měly nízkou základní citlivost na temsavir a obsahovaly substituce na pozicích S375H, M426L nebo M426L plus M475I.

Virologická odpověď ve dni 8 podle genotypu a fenotypu v BRIGHTE

Účinek polymorfismů souvisejících s rezistencí na gp120 (RAP) na odpověď na funkční monoterapii fostemsavirem v 8. dni byl hodnocen ve studii fáze III (BRIGHTE [205888]) u již silně předléčených dospělých pacientů. Přítomnost polymorfismu souvisejícího s rezistencí na gp120 v klíčových místech S375, M426, M434 nebo M475 byla spojena s nižším celkovým poklesem HIV-1 RNA a menším počtem pacientů, kteří dosáhli poklesu HIV-1 RNA $>0,5 \log_{10}$ ve srovnání s pacienty bez změny na těchto místech (tabulka 4).

Násobná změna citlivosti na temsavir při screeningu byla u izolovaných pacientů vysoce variabilní v rozmezí od 0,06 do 6,651. Účinek screeningového fenotypu fostemsaviru na odpověď $>0,5 \log_{10}$ poklesu 8. den byl hodnocen u populace ITT-E (tabulka 5). I když se tedy zdá, že lze vypořádat trend ke snížení klinické odpovědi při vyšších hodnotách IC₅₀ TMR, nedokáže tato výchozí proměnná spolehlivě předpovědět výsledky účinnosti v rámci populace dle léčebného záměru.

Tabulka 4: Virologická odpověď v 8. dni (randomizovaná kohorta) podle polymorfismu souvisejícího s rezistencí na gp120 (RAP) ve výchozím stavu – populace ITT-E

	n	Randomizovaná kohorta FTR 600 mg BID (N = 203) n (%)				Chybějící údaje ^b
		Kategorie odpovědi ^a				
		$> 1,0 \log_{10}$	$> 0,5 \text{ až } \leq 1,0 \log_{10}$	$\leq 0,5 \log_{10}$		
n	203	93	38	64	8	
Sekvenováno	194					
Bez gp120 RAP (na sledovaných pozicích)	106	54 (51)	25 (24)	24 (23)	3 (3)	
gp120 RAP na sledovaných pozicích (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 RAPs	8	5 (63)	0	3 (38)	0	

a. Změna v HIV-1 RNA (\log_{10} kopií/ml) mezi 1. a 8. dnem, n (%)

b. Pacienti, u nichž nebyla informace o kategorii virologické odpovědi 8. den k dispozici kvůli chybějící informaci o RNA HIV-1 1. nebo 8. den, n (%)

Poznámka: Substituce na pozici S375Y nebyla zahrnuta do seznamu substitucí předdefinovaných pro analýzu ve studii fáze III, ačkoli byla následně identifikována jako nový polymorfismus a bylo prokázáno, že *in vitro* podstatně snižuje citlivost obalové struktury LAI na TMR.

RAP = polymorfismus související s rezistencí

Tabulka 5: Virologická odpověď v 8. dni (randomizovaná kohorta) podle fenotypu ve výchozím stavu – populace ITT-E

Výchozí hodnota kategorie násobné změny IC ₅₀ temsaviru	Virologická odpověď v 8. dni (>0.5 log ₁₀ pokles HIV-1 RNA od 1. do 8. dne) n=203
Hodnota násobné změny IC ₅₀ nebyla reportována	5/9 (56 %)
0-3	96/138 (70 %)
> 3-10	11/13 (85 %)
> 10-200	12/23 (52 %)
> 200	7/20 (35 %)

Antivirová aktivita proti podtypu AE

V rámci HIV-1 skupiny M vykazoval temsavir výrazně sníženou antivirovou aktivitu proti izolátům podtypu AE. Rukobia se nedoporučuje používat k léčbě infekcí způsobených podtypem HIV-1 skupiny M podtypu CRF01_AE kmenů. Genotypizace podtypu AE virů identifikovala polymorfismy v aminokyselinových pozicích S375H a M475I v gp120, které byly spojeny se sníženou citlivostí na fostemsavir. Podtyp AE je převládající podtyp v jihovýchodní Asii, ale jinde se často nevyskytuje.

Dva pacienti v randomizované kohortě měli při screeningu virus podtypu AE. Jeden pacient (násobná změna EC₅₀ > 4747krát a gp120 substituce na S375H a M475I na počátku) nereagoval na fostemsavir v den 8. Druhý pacient (násobná změna EC₅₀ 298krát a substituce gp120 na S375N na počátku léčby) dostával placebo během funkční monoterapie. Oba pacienti měli HIV RNA <40 kopií/ml v týdnu 96 při nasazení fostemsaviru plus OBT, který zahrnoval dolutegravir.

Vznik rezistence in vivo

Procento pacientů, u kterých došlo k virologickému selhání v analýze v týdnu 96, bylo 25 % (69/272) v randomizované kohortě (tabulka 6). Celkově 50 % (26/52) virů u hodnocených pacientů s virologickým selháním v randomizované kohortě mělo genotypové substituce gp120, které se objevily v léčbě, na čtyřech klíčových místech (S375, M426, M434, a M475).

Medián násobné změny EC₅₀ temsaviru byl při selhání u randomizovaných hodnotitelných izolátů s vznikajícími substitucemi gp120 na pozicích 375, 426, 434 nebo 475 (n = 26) 1 755násobný ve srovnání s 3násobkem pro izoláty bez vznikajících substitucí gp120 v těchto pozicích (n = 26).

Z 25 hodnotitelných pacientů v randomizované kohortě s virologickým selháním a vznikajícími substitucemi S375N a M426L a (méně často) S375H/M, M434I a M475I, 88 % (22/25) mělo IC₅₀ temsaviru poměr násobné změny > 3násobně (poměr násobné změny uvádí násobné změny IC₅₀ temsaviru u pacientů, kterým je podaná léčba, ve srovnání s výchozím stavem).

Celkem 21/69 (30 %) izolátů viru u pacientů s virologickým selháním v randomizované kohortě mělo genotypovou nebo fenotypovou rezistenci na alespoň jeden lék v OBT při screeningu a u 48 % (31/64) virologických selhání s dostupnými daty po výchozím stavu měly izoláty viru vznikající rezistenci na alespoň jeden lék v OBT.

V nerandomizované kohortě byla virologická selhání pozorována u 51 % (50/99) do 96. týdne (tabulka 6). Zatímco při screeningu byl podíl virů se substitucí související s rezistencí na gp120 mezi pacienty v randomizovaných a nerandomizovaných kohortách podobný, podíl izolátů viru s nově vznikajícími substitucemi souvisejícími s rezistencí gp120 byl vyšší u nerandomizovaných pacientů (75 % vs. 50 %). Medián změny EC₅₀ temsaviru při selhání u nerandomizovaných hodnotitelných izolátů u pacientů se vznikajícími substitucemi v pozicích 375, 426, 434 nebo 475 (n = 33) byl 4,216násobný a 402násobný pro izoláty bez substitucí v těchto pozicích (n = 11).

Z 32 hodnotitelných virologických selhání v nerandomizované kohortě se vznikajícími substitucemi S375N a M426L a (méně často) S375H/M, M434I a M475I mělo 91 % (29/32) poměr násobné změny IC₅₀ temsaviru > 3násobný.

Celkem 45/50 (90 %) virů u pacientů s virologickým selháním v nerandomizované kohortě byla genotypová nebo fenotypová rezistence na alespoň jeden lék v OBT při screeningu a u 55 % (27/49) virologických selhání s údaji po výchozím stavu měly izoláty viru vznikající rezistenci na alespoň jeden lék v OBT.

Tabulka 6: Virologické selhání ve studii BRIGHTE

	Celková randomizovaná kohorta	Celková nerandomizovaná kohorta
Počet virologických selhání	69/272 (25 %)	50/99 (51 %)
Virologická selhání s dostupnými výchozími údaji gp120	68/272 (25 %)	48/99 (48 %)
Výchozí stav EN RAPs	42/68 (62 %)	26/48 (54 %)
Virologické selhání s údaji gp120 po výchozím stavu	52	44
S jakýmkoli vznikajícími EN RAS ^a	26/52 (50 %)	33/44 (75 %)
Se vznikajícími 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 %)
S EN RAS a s poměrem násobné změny IC ₅₀ temsaviru >3násobný ^{b,c}	22/52 (42 %)	29/44 (66 %)
Bez EN RAS a a s poměrem násobné změny IC ₅₀ temsaviru IC ₅₀ >3násobný ^c	3/52 (6 %)	2/44 (5 %)

EN RAPs = polymorfismus spojený s rezistencí obalové struktury; EN RAS = substituce spojená s rezistencí k obalové struktuře

- Substituce na pozici: S375, M426, M434, M475.
- Substituce: S375H, S375M, S375N, M426L, M434I, M475I.
- Poměr násobné změny IC₅₀ temsaviru >3násobný je mimo obvyklou variabilitu pozorovanou v testu PhenoSense Entry.

Projevy na elektrokardiogramu

V randomizované, placebem a aktivně kontrolované, dvojitě zaslepené, zkřížené podrobné studii QT bylo 60 zdravým pacientům v náhodném pořadí perorálně podáváno placebo, fostemsavir v dávce 1200 mg jednou denně, fostemsavir v dávce 2 400 mg dvakrát denně a moxifloxacin v dávce 400 mg (aktivní kontrola). Fostemsavir podávaný v dávce 1 200 mg jednou denně neměl klinicky významný účinek na interval QTc, protože maximální průměrný rozdíl v QTc (nejvyšší horní hranice oboustranného 90% intervalu spolehlivosti) oproti placebo po korekci na výchozí hodnoty pomocí metody dle Fridericia (QTcF) dosahoval 4,3 (6,3) milisekund (což je pod klinicky významnou hranicí 10 milisekund). Fostemsavir podávaný v dávce 2 400 mg dvakrát denně po dobu 7 dnů však byl spojen s klinicky významným prodloužením intervalu QTc, protože maximální průměrný rozdíl v QTc (horní hranice oboustranného 90% intervalu spolehlivosti) oproti placebo po korekci na výchozí hodnoty pomocí metody dle Fridericia (QTcF) dosahoval 11,2 (13,3) milisekund. V ustáleném stavu při podávání fostemsaviru v dávce 600 mg dvakrát denně byla zjištěna průměrná hodnota C_{max} temsaviru přibližně 4,2násobně nižší než koncentrace temsaviru, u níž se předpokládá prodloužení intervalu QTcF o 10 milisekund (viz bod 4.4).

Klinická účinnost

Informace o účinnosti fostemsaviru u silně předléčených dospělých pacientů infikovaných HIV jsou založeny na údajích z částečně randomizované, mezinárodní, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studie fáze III BRIGHTE (205888), do které bylo zařazeno 371 silně předléčených pacientů infikovaných HIV-1, u nichž se vyskytla rezistence na více tříd léčiv. U všech pacientů bylo podmínkou pro zařazení do studie, aby virová nálož dosahovala ≥ 400 kopií/ml a aby ve výchozím stavu vzhledem k rezistenci, nesnášenlivosti, kontraindikacím nebo jiným bezpečnostním rizikům připadaly v úvahu nanejvýš dvě třídy antiretrovirotik.

Při screeningu byla u pacientů z randomizované kohorty aktivní jedna, ale ne více jak dvě plně aktivní a dostupná antiretrovirotika, která byla v rámci efektivního základního léčebného režimu kombinována. Po dobu 8 dnů funkční monoterapie byl 272 pacientům vedle jejich stávajícího selhávajícího lékového režimu zaslepeně podáván buď fostemsavir v dávce 600 mg dvakrát denně ($n = 203$), nebo placebo ($n = 69$). Po 8. dni byl randomizovaným pacientům podáván otevřeně fostemsavir v dávce 600 mg dvakrát denně plus optimalizovaná základní léčba (OBT). Randomizovaná kohorta poskytuje primární důkazy o účinnosti fostemsaviru.

V rámci nerandomizované kohorty bylo 99 pacientů, pro něž nebyla při screeningu k dispozici plně účinná, schválená antiretrovirotika, léčeno otevřeně fostemsavirem v dávce 600 mg dvakrát denně plus jim byla od 1. dne podávána optimalizovaná základní léčba. Jako součást optimalizované základní léčby bylo povoleno použití doposud neschválených zkoumaných léčiv.

Tabulka 7: Shrnutí demografických a výchozích charakteristik populace ITT-E ve studii BRIGHTE

Populace	Randomizovaná kohorta			Nerandomizovaná kohorta FTR 600 mg BID (N = 99)	CELKEM (N = 371)
	Placebo ^a (N = 69)	FTR 600 mg BID (N = 203)	Celkem (N = 272)		
Pohlaví, n (%)					
Muži	57 (83)	143 (70)	200 (74)	89 (90)	289 (78)
Věk (roky)^b					
Medián	45,0	48,0	48,0	50,0	49,0
≥ 65, n (%)	1 (1)	9 (4)	10 (4)	2 (2)	12 (3)
Rasa, n (%)					
Bílá	48 (70)	137 (67)	185 (68)	74 (75)	259 (70)
Výchozí hodnota HIV-1 RNA (log₁₀ kopií/ml)					
Medián	4,6	4,7	4,7	4,3	4,6
Výchozí hodnota CD4+ T-lymfocytů (buněk/mm³)					
Medián	100,0	99,0	99,5	41,0	80,0
Výchozí hodnota CD4+ T-lymfocytů (buněk/mm³), n (%)					
< 20	17 (25)	55 (27)	72 (26)	40 (40)	112 (30)
< 200	49 (71)	150 (73)	199 (72)	79 (79)	278 (75)
Anamnéza AIDS, n (%)^c					
Ano	61 (88)	170 (84)	231 (85)	89 (90)	320 (86)
Celková doba léčby infekce HIV v letech, n (%)					
> 15	40 (58)	142 (69)	182 (67)	80 (81)	262 (70)
Počet předchozích ART režimů (včetně aktuálně podávaného selhávajícího režimu) n (%)					
5 a více	57 (83)	169 (83)	226 (83)	90 (91)	316 (85)
Počet plně účinných léčiv v původní OBT n (%)					
0	1 (1)	15 (7)	16 (6)	80 (81)	96 (26)
1	34 (49)	108 (53)	142 (52)	19 (19) ^d	161 (43)
2	34 (49)	80 (39)	114 (42)	0	114 (31)
Počet pacientů s anamnézou souběžné infekce virem hepatitidy B a/nebo C					
n (%)	6 (9)	15 (7)	21 (8)	8 (9)	29 (8)

- Pacientům randomizovaným do skupiny s placebem byl během otevřené fáze podáván fostemsavir 600 mg BID.
- V případech, kdy není známo přesné datum narození, je věk odhadován.
- Anamnéza AIDS = ano, pokud je u pacienta hodnota nadir CD4+ T-lymfocytů < 200 buněk/mm³, nebo pokud je odpověď na otázku „Má subjekt AIDS?“ ve formuláři CRF mapujícím anamnézu onemocnění „ano“.
- N = 15 (15 %) pacientům byl podáván ibalizumab, který při zahájení studie BRIGHTE patřil mezi doposud neschválená zkoumaná léčiva.

Analýza primárního cílového parametru hodnotící upravený průměrný pokles RNA HIV-1 v randomizované kohortě mezi 1. a 8. dnem prokázala superioritu fostemsaviru ve srovnání s placebem (pokles 0,79 vs. 0,17 log₁₀; p < 0,0001, analýza populace dle původního léčebného záměru – ITT-E) (tabulka 6).

Tabulka 8: Změna v koncentraci HIV-1 RNA log₁₀ (kopíí/ml) v plazmě mezi 1. a 8. dnem v rámci studie BRIGHTE (randomizovaná kohorta) – populace ITT-E

Randomizovaná léčba	n	Upravená průměrná hodnota ^a (95% CI)	Rozdíl ^b (95% CI)	p-hodnota ^c
Placebo	69	-0,166 (-0,326; -0,007)	-	-
Fostemsavir 600 mg dvakrát denně	201 ^d	-0,791 (-0,885; -0,698)	-0,625 (-0,810; -0,441)	< 0,0001

a. Průměrná hodnota log₁₀ HIV-1 RNA upravená dle 1. dne.

b. Rozdíl: fostemsavir – placebo.

c. Průměrná hodnota změny virové nálože ve srovnání s výchozí hodnotou (fostemsavir = placebo).

Poznámka: p-hodnota z Levenova testu homogenity rozptylu dosahuje 0,2082.

d. Dva pacienti (oba v rameni s fostemsavirem), u nichž pro 1. den nebyly k dispozici hodnoty HIV-1 RNA, nebyly do analýzy zahrnuty.

K 8. dni bylo ve skupině s fostemsavirem u 65 % (131/203), resp. 46 % (93/203) pacientů zaznamenáno oproti výchozí hodnotě snížení virové nálože > 0,5 log₁₀ kopíí/ml, resp. > 1 log₁₀ kopíí/ml oproti 19 % (13/69), resp. 10 % (7/69) v případě pacientů ve skupině s placebem.

Analýza podskupin ukázala, že randomizovaní pacienti léčení fostemsavirem s výchozím HIV-1 RNA > 1 000 kopíí/ml dosáhli 8. den studie mediánu poklesu virové nálože o 1,02 log₁₀ kopíí/ml oproti poklesu o 0,00 log₁₀ kopíí/ml zjištěného u pacientů, jimž bylo zaslepeně podáváno placebo.

Medián změny v HIV-1 RNA log₁₀ kopíí/ml od 1. do 8. dne funkční monoterapie fostemsavirem byl podobný u pacientů s virem podtypu B a non-B (F1, BF1 a C). U podtypů A1 (n=2) a AE (n=1) byla pozorována snížená mediánová odpověď, ale velikost vzorku byla omezená (tabulka 9).

Tabulka 9: Změna HIV-1 RNA (log₁₀ kopíí/ml) od 1. do 8. dne u podtypu HIV na počátku

Randomizovaná kohorta FTR 600 mg BID (N=203)								
Změna HIV-1 RNA (log ₁₀ kopíí/ml) v plazmě od 1. do 8. dne								
Podtyp HIV na počátku	n	Průměr	SD	Medián	Q1	Q3	Min.	Max.
n	199 ^a	-0.815	0.7164	-0.877	-1.324	-0.317	-2.70	1.25
B	159 ^a	-0.836	0.7173	-0.923	-1.360	-0.321	-2.70	1.25
F1	14	-0.770	0.6478	-0.760	-1.287	-0.417	-1.61	0.28
BF1	10	-0.780	0.5515	-0.873	-1.074	-0.284	-1.75	-0.01
C	6	-0.888	0.6861	-0.823	-1.155	-0.558	-2.02	0.05
A1	2	-0.095	0.3155	-0.095	-0.318	0.128	-0.32	0.13
AE	1	0.473		0.473	0.473	0.473	0.47	0.47
Další ^b	7	-0.787	1.0674	-1.082	-1.529	-0.034	-2.11	1.16

Poznámka: Monoterapie fostemsavirem (FTR) odkazuje na funkční monoterapii, kde je fostemsavir podáván k selhávající antiretrovirové léčbě.

a. Počet pacientů s dostupnými údaji pro 1. a 8. den

b. Další zahrnuje (n): neanalyzované/nehlášené (1), G (2); Rekombinantní virus/směs (4).

Virologické výsledky analýzy ITT-E populace dle algoritmu Snapshot ve 24., 48. a 96. týdnu jsou pro randomizované i nerandomizované kohorty uvedeny v tabulce 10 a 11.

Tabulka 10: Virologické výsledky (HIV-1 RNA < 40 kopíí / ml) ve 24., 48. a 96. týdnu ve skupině s fostemsavirem (600 mg dvakrát denně) plus optimalizovaná základní léčba (randomizovaná kohorta) v rámci studie BRIGHTE (ITT-E populace, algoritmus Snapshot)

	Fostemsavir 600 mg dvakrát denně		
	24. týden (n = 272)	48. týden (n = 272)	96. týden (n = 272)
HIV-1 RNA < 40 kopií/ml	53 %	54 %	60 %
HIV-1 RNA ≥ 40 kopií/ml	40 %	38 %	30 %
Virová nálož v příslušném časovém okně není < 40 kopií/ml	32 %	26 %	12 %
Léčba ukončena kvůli nedostatečné účinnosti	< 1 %	2 %	4 %
Podávání ukončeno z jiných důvodů bez dosažení suprese	1 %	3 %	6 %
Změna ART léčebného režimu	6 %	7 %	8 %
Bez virologických údajů	7 %	8 %	10 %
Důvody			
Ukončení účasti/podávání hodnoceného přípravku z důvodu nežádoucího účinku nebo úmrtí	4 %	5 %	6 %
Ukončení účasti/podávání hodnoceného přípravku z jiného důvodu	2 %	3 %	3 %
Chybějící data v průběhu časového okna, ale zařazen do studie	1 %	< 1 %	2 %
HIV-1 RNA < 40 kopií/ml dle výchozích proměnných n/N (%)			
Výchozí virová nálož v plazmě (kopií/ml)			
< 100 000	116/192 (60 %)	118/192 (61 %)	124/192 (65 %)
≥ 100 000	28/80 (35 %)	28/80 (35 %)	39/80 (49 %)
Výchozí hodnota CD4+ T-lymfocytů (buněk/mm³)			
< 20	23/72 (32 %)	25/72 (35 %)	33/72 (46 %)
20 až < 50	12/25 (48 %)	12/25 (48 %)	14/25 (56 %)
50 až < 200	59/102 (58 %)	59/102 (58 %)	62/102 (61 %)
≥ 200	50/73 (68 %)	50/73 (68 %)	54/73 (74 %)
Počet plně účinných a dostupných tříd antiretrovirotik (ARV) v rámci výchozí OBT			
0*	5/16 (31 %)	5/16 (31 %)	3/16 (19 %)
1	80/142 (56 %)	82/142 (58 %)	92/142 (65 %)
2	59/114 (52 %)	59/114 (52 %)	68/114 (60 %)
Odpověď dle dolutegraviru (DTG) jako součásti OBT			
DTG	129/229 (56%)	127/229(55%)	146/229 (64%)
DTG (jednou denně)	35/58 (60%)	34/58 (59%)	40/58 (69%)
DTG (dvakrát denně)	94/171 (55%)	93/171 (54%)	106/171 (62%)
bez DTG	15/43 (35%)	19/43 (44%)	17/43 (40%)
Odpověď na DTG a DRV jako součásti OBT			
DTG a DRV	68/117 (58%)	60/117 (51%)	75/117 (64%)
S DTG, bez DRV	61/112 (54%)	67/112 (60%)	71/112 (63%)
Bez DTG, s DRV	5/17 (29%)	8/17 (47%)	8/17 (47%)
Bez DTG, bez DRV	10/26 (38%)	11/26 (42%)	9/26 (35%)
Pohlaví			
Muži	104/200 (52 %)	102/200 (51 %)	118/200 (59 %)
Ženy	40/72 (56 %)	44/72 (61 %)	45/72 (63 %)
Rasa			
Bílá	90/185 (49 %)	92/185 (50 %)	103/185 (56 %)
Černé pleti nebo Afroameričané / jiná	54/87 (62 %)	54/87 (62 %)	60/87 (69 %)
Věk (v letech)			
< 50	81/162 (50 %)	81/162 (50 %)	96/162 (59 %)
≥ 50	63/110 (57 %)	65/110 (59 %)	67/110 (61 %)

N = počet pacientů v randomizované kohortě.

OBT = optimalizovaná základní léčba (Optimised Background Therapy). DRV = darunavir; DTG = dolutegravir
 * Zahrnuje pacienty, u nichž nebyla OBT nikdy zahájena, kteří byli nesprávně zařazeni do randomizované kohorty nebo u nichž bylo při screeningu k dispozici jedno nebo více účinných antiretrovirotik, ale tato antiretrovirotika nebyla v rámci výchozí OBT používána.

V randomizované kohortě bylo ve 24., 48. a 96. týdnu dosaženo virové nálože < 200 kopií HIV-1 RNA na ml u 68 %, 69 %, resp. 64 % pacientů. V těchto časových bodech dosahoval podíl pacientů s virovou náloží < 400 kopií HIV-1 RNA na ml 75 %, 70 %, resp. 64 % (ITT-E, algoritmus Snapshot). Průměrná změna v počtu CD4+ T-lymfocytů ve srovnání s výchozí hodnotou se v průběhu času nadále zvyšovala (90 buněk/mm³ ve 24. týdnu, 139 buněk/mm³ ve 48. týdnu a 205 buněk/mm³ v 96. týdnu). Subanalýza v randomizované kohortě ukázala, že pacienti s nejnižším výchozím počtem CD4+ T-lymfocytů (< 20 buněk/mm³) vykazovali v průběhu času podobné zvýšení počtu CD4+ jako pacienti s vyšším výchozím počtem CD4+ T-lymfocytů (> 50, > 100, > 200 buněk/mm³).

Tabulka 11: Virologické výsledky (HIV-1 RNA < 40 kopií / ml) ve 24., 48. a 96. týdnu ve skupině s fostemsavirem (600 mg dvakrát denně) plus optimalizovaná základní léčba (nerandomizovaná kohorta) v rámci studie BRIGHTE (ITT-E populace, algoritmus Snapshot)

	Fostemsavir 600 mg dvakrát denně		
	24. týden (n = 99)	48. týden (n = 99)	96. týden (n = 99)
HIV-1 RNA < 40 kopií/ml	37 %	38 %	37 %
HIV-1 RNA ≥ 40 kopií/ml	55 %	53 %	43 %
Virová nálož v příslušném časovém okně není < 40 kopií/ml	44 %	33 %	15 %
Léčba ukončena kvůli nedostatečné účinnosti	0 %	2 %	3 %
Podávání ukončeno z jiných důvodů bez dosažení suprese	2 %	3 %	6 %
Změna ART léčebného režimu	8 %	14 %	19 %
Bez virologických údajů	8 %	9 %	19 %
Důvody			
Ukončení účasti/podávání hodnoceného přípravku z důvodu nežádoucího účinku nebo úmrtí	4 %	7 %	14 %
Ukončení účasti/podávání hodnoceného přípravku z jiného důvodu	0 %	2 %	4 %
Chybějící data v průběhu časového okna, ale zařazen do studie	4 %	0 %	1 %

V nerandomizované kohortě (pacienti, u nichž při screeningu nebyly k dispozici plně účinná a schválená antiretrovirotika) dosahoval ve 24., 48. a 96. týdnu podíl pacientů s HIV-1 RNA < 200 kopií/ml 42 %, 43 %, resp. 39 % a podíl pacientů s HIV-1 RNA < 400 kopií/ml byl v těchto časových bodech 44 %, 44 %, resp. 40 % (ITT-E, algoritmus Snapshot). Průměrná změna v počtu CD4+ T-lymfocytů oproti výchozí hodnotě se s postupem času zvyšovala: 41 buněk/mm³ ve 24. týdnu, 64 buněk/mm³ ve 48. týdnu a 119 buněk/mm³ v 96. týdnu.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Rukobia u jedné nebo více podskupin pediatrické populace pro léčbu infekce HIV (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika temsaviru po podání fostemsaviru je u zdravých jedinců i pacientů infikovaných HIV-1 podobná. U jedinců infikovaných HIV-1 se variabilita mezi jedinci (% CV) pohybovala u hodnot temsaviru C_{max} a AUC v plazmě mezi 20,5 % a 63 % a hodnota C_{τ} se pohybovala mezi 20 % a 165 %. Pokud jde o clearance perorálně podávaného přípravku a distribuční objem centrálního kompartmentu, dosahuje variabilita mezi jedinci u těchto hodnot stanovených odhadem na základě farmakokinetické analýzy populace zdravých objektů z vybraných studií fáze I a pacientů infikovaných HIV-1 hodnot 43 % a 48 %.

Absorpce

Fostemsavir je proléčivo, které je na lumenálnímu povrchu tenkého střeva metabolizováno alkalickou fosfatázou na temsavir a po perorálním podání není obecně detekovatelné v plazmě. Aktivní složka, temsavir, je snadno absorbována, přičemž medián doby do dosažení maximálních plazmatických koncentrací (t_{max}) je 2 hodiny po podání dávky (nalačno). Temsavir je absorbován přes tenké střevo a slepé střevo / proximální část vzestupného tračníku.

Farmakokinetické parametry po opakovaném perorálním podávání fostemsaviru v dávkování 600 mg dvakrát denně u dospělých jedinců infikovaných HIV-1 jsou uvedeny v tabulce 12.

Tabulka 12: Farmakokinetické parametry temsaviru po perorálním podávání více dávek fostemsaviru v dávkování 600 mg dvakrát denně

Farmakokinetický parametr	Geometrický průměr (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. Stanoveno na základě populačních farmakokinetických analýz při podávání s jídlem nebo bez jídla v kombinaci s jinými antiretrovirovými léky.
CV = variační koeficient.

Absolutní biologická dostupnost temsaviru po perorálním podání jedné dávky 600 mg fostemsaviru byla 26,9 %.

Vliv jídla

Biologická dostupnost temsaviru (AUC) nebyla ovlivněna standardním jídlem (přibližně 423 kcal, 36 % tuku), ale zvýšila se na 81 % po požití jídla s vysokým obsahem tuku (přibližně 985 kcal, 60 % tuku), což není považováno za klinicky významné. Nehledě na energetickou hodnotu a obsah tuku nemělo jídlo vliv na hodnotu C_{max} temsaviru v plazmě.

Distribuce

Dle údajů získaných *in vivo* se temsavir zhruba z 88 % váže na proteiny v lidské plazmě. U lidí přispívá k vazbě temsaviru na plazmatické proteiny zejména lidský sérový albumin. Distribuční objem temsaviru v ustáleném stavu (V_{ss}) po intravenózním podání je odhadován na 29,5 l. Poměr celkového radioaktivního uhlíku C_{max} v krvi a plazmě činil přibližně 0,74, což ukazuje na minimální vazbu temsaviru nebo jeho metabolitů na erythrocyty. Volná frakce temsaviru v plazmě činila přibližně 12 až 18 % u zdravých jedinců, 23 % u pacientů s těžkou poruchou funkce jater, 19 % u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin a 12 % u pacientů infikovaných HIV-1.

Biotransformace

In vivo je temsavir primárně metabolizován cestou hydrolyzy katalyzované esterázami (36,1 % podané dávky) a sekundárně cestou oxidace pomocí CYP3A4 (21,2 % podané dávky). Další metabolity nezprostředkované enzymem CYP3A4 tvoří 7,2 % podané dávky. Glukuronidace představuje minoritní metabolickou cestu (< 1 % podané dávky).

Temsavir podléhá rozsáhlé metabolizaci, což dokládá skutečnost, že v lidské moči a stolici byla zjištěna jen 3 % podané dávky. Temsavir je biotransformován do dvou převládajících cirkulujících neaktivních metabolitů BMS-646915 (produkt hydrolyzy) a BMS-930644 (produkt N-dealkylace).

Interakce

Na základě údajů o lékových interakcích získaných *in vitro* a v klinických podmínkách se neočekávají podstatné interakce v případě souběžného podávání fostemsaviru se substráty CYP, uridindifosfát glukuronosyltransferázami (UGT), P-gp, transportním proteinem mnohočetné lékové rezistence (MRP) 2, exportní pumpou žlučových solí (BSEP), natrium-taurocholát kotransportním polypeptidem (NTCP), OAT1, OAT3, přenašeči organických kationtů (OCT)1 a OCT2. Na základě údajů získaných v *in vitro* podmínkách temsavir a jeho dva metabolity (BMS-646915 a BMS-930644) inhibovaly protein mnohočetné lékové a toxinové extruze (MATE)1/2K. Není ale pravděpodobné, že by tato interakce byla klinicky významná.

Eliminace

Biologický poločas temsaviru je přibližně 11 hodin. Plazmatická clearance temsaviru po intravenózním podání byla 17,9 l/h a zdánlivá clearance (CL/F) po perorálním podání byla 66,4 l/h. Po perorálním podání jedné 300mg dávky fostemsaviru značeného uhlíkem C¹⁴ ve studii hmotnostní bilance u lidí bylo v moči a stolici zjištěno 51 %, resp. 33 % radioaktivity. Na základě omezeného sběru žluči v této studii (3 až 8 hodin po podání dávky) tvořila biliární clearance 5 % radioaktivní dávky, což naznačuje, že z dávky vyloučené ve stolici pochází z biliární exkrece.

Linearita/nelinearita

Po jednorázovém a opakovaném podání fostemsaviru ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním bylo zvýšení plazmatické expozice temsaviru (C_{max} a AUC) u subjektů infikovaných HIV-1 úměrné dávce nebo mírně vyšší než úměrné dávce.

Zvláštní skupiny pacientů

Pediatrická populace

Farmakokinetika temsaviru u dětí a dospívajících mladších 18 let nebyla hodnocena.

Starší pacienti

Populační farmakokinetická analýza temsaviru u dospělých infikovaných HIV-1 nevykázala žádný klinicky relevantní vliv věku na expozici temsaviru.

K dispozici jsou jen omezené údaje o farmakokinetice temsaviru u pacientů ve věku nad 65 let. Starší pacienti mohou být náchylnější k prodloužení intervalu QT indukovanému léky (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin

Vliv poruchy funkce ledvin na expozici temsaviru po jedné 600mg dávce fostemsaviru byl hodnocen v otevřené studii u 30 dospělých pacientů s normální funkcí ledvin, s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin, a u pacientů v terminálním stádiu ledvinového onemocnění na hemodialýze (n = 6 v každé skupině). Na základě následujících hodnot clearance kreatininu (CrCl): 60 ≤ CrCl ≤ 89 (lehká porucha), 30 ≤ CrCl < 60 (středně těžká porucha), CrCl < 30 (těžká porucha a pacienti v terminálním stádiu ledvinového onemocnění na hemodialýze) ml/min neměla porucha funkce ledvin vliv na farmakokinetické parametry expozice (C_{max} a AUC) temsaviru (celkového a nevázaného). Průměrná nevázaná frakce TMR ve skupině s těžkou poruchou funkce ledvin byla přibližně o 58 % vyšší

ve srovnání se skupinou s normální renální funkcí. Regresní modelově předpovídaný průměrný nárůst plazmatických hodnot C_{max} a AUC TMR (nevázané frakce) byl $\leq 15\%$ a u AUC $\leq 30\%$ u skupiny s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou ledvin. C_{max} (vázaný a nevázaný) byl nižší než prahová hodnota C_{max} přibližně 4,2násobného zvýšení (7500 ng/ml) stanoveného na základě odpovědi na expozici temsaviru. Temsavir nebyl snadno eliminován hemodialýzou, během 4hodinové hemodialýzy bylo odbouráno přibližně 12,3 % podané dávky. Hemodialýza zahájená 4 hodiny po podání temsaviru byla spojena průměrně s 46% nárůstem celkové hodnoty temsaviru v plazmě C_{max} a průměrně s 11% poklesem hodnoty AUC v poměru k farmakokinetickým hodnotám bez hemodialýzy.

Porucha funkce jater

Vliv poruchy funkce jater na expozici temsaviru po jedné 600mg dávce fostemsaviru byl hodnocen v otevřené studii u 30 dospělých pacientů s normálními hodnotami (n=12), lehkou (Child-Pugh skóre A, n=6), středně těžkou (Child-Pugh skóre B, n=6) a těžkou (Child-Pugh skóre C, n=6) poruchou funkce jater. U pacientů s lehkou až těžkou poruchou funkce jater došlo ke zvýšení expozice nevázaného a celkového TMS a hodnoty C_{max} a AUC se pohybovaly v rámci 1,2násobku až 2,2násobku. Nicméně horní meze dvoustranného 90% CI týkajícího se vlivu poškození jater na plazmatické hodnoty C_{max} celkového a nevázaného temsaviru jsou nižší než prahová hodnota C_{max} přibližně 4,2násobného zvýšení (7500 ng/ml) stanovená na základě odpovědi na expozici temsaviru (viz bod 5.1 Projevy na elektrokardiogramu).

Pohlaví

Populační farmakokinetická analýza nezjistila žádný klinicky významný vliv pohlaví na expozici temsaviru. Z celkového počtu 764 pacientů zařazených do analýzy bylo 216 (28 %) žen.

Rasa

Populační farmakokinetická analýza nezjistila žádný klinicky významný vliv rasy na expozici temsaviru.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Karcinogenita a mutagenita

Při použití testů *in vitro* u bakterií a na kulturách savčích buněk ani *in vivo* v mikronukleovém testu na potkanech nebyl fostemsavir ani temsavir mutagenní, ani klastogenní. V dlouhodobých studiích na myších a potkanech nebyl fostemsavir po perorálním podání sondou karcinogenní, a to u myší až 26 týdnů a u potkanů až 100 týdnů.

Reprodukční toxicita

Ani přes testikulární a epididymální toxicitu nebyly u potkanů pozorovány žádné účinky na samčí fertilitu při expozici temsaviru až do 125násobku expozice u lidí při doporučené dávce pro člověka. Ani samičí fertilita a časně těhotenství nebyly nepříznivě ovlivněny při expozici až do 186násobku expozice u lidí při doporučené dávce pro člověka. Embryofetální expozice byla prokazována v samostatném hodnocení distribuce u březích potkaních samic s perorálním podáváním ^{14}C -FTR a u tohoto druhu nebyly zaznamenány vlivy na embryofetální vývoj při expozici až do 200násobku expozice u lidí při doporučené dávce. Stejně tak nebyl embryofetální vývoj ovlivněn u samic králíků až do 30násobku expozice u lidí při doporučené dávce pro člověka. Prenatální a postnatální vývoj, včetně dosažení puberty a paměti pro učení u potomků nebyl u potkanů ovlivněn až do 50násobku expozice u lidí při doporučené dávce. Při maternální expozici až do 130násobku hodnoty AUC u lidí při doporučené dávce byla u potomstva pozorována snížená postnatální životaschopnost, pravděpodobně v důsledku zvýšené expozice temsaviru prostřednictvím mateřského mléka. Temsavir je přítomen v mléce kojících potkaních samic a v krvi potkaních mláďat, která jsou mu prostřednictvím mateřského mléka vystavena.

Toxicita při opakovaném podání

Fostemsavir byl hodnocen ve studiích toxicity při opakovaném podání u potkanů (až 26 týdnů) a psů (až 39 týdnů). Telemetrické kardiovaskulární studie prokázaly jak u fostemsaviru, tak u temsaviru minimální

prodloužení QT intervalu u psů (přibližně 8 až 18 ms) při plazmatických koncentracích TMR > 2násobek doporučené maximální dávky u lidí C_{max} . K zásadním zjištěním patřila testikulární toxicita (degenerace epitelu semenotvorných kanálků, snížení pohyblivosti spermií a morfologické změny spermií), renální toxicita (snížení pH moči, dilatace ledvinových kanálků, zvýšení hmotnosti ledvin a objemu moči), adrenální toxicita (angioektázie, zvětšení a zvýšení hmotnosti žláz) a jaterní toxicita (depozita žlučových pigmentů a pigmentu lipofuscinu v Kupfferových buňkách jater). Tyto nálezy byly pozorovány pouze u potkanů (při systémových expozicích ≥ 30 násobek klinické expozice u člověka při dávce 600 mg dvakrát denně na základě AUC), s výjimkou jaterní toxicity hlášené u psů (při trojnásobné a vyšší expozici). Většina těchto účinků souvisela s trváním léčby a po jejím vysazení byla reverzibilní.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Hyprolosa
Hypromelosa
Kolloidní bezvodý oxid křemičitý
Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

Polyvinylalkohol
Oxid titaničitý (E 171)
Makrogol 3350
Mastek
Žlutý oxid železitý (E 172)
Červený oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bílé lahvičky z HDPE (polyethylen o vysoké hustotě) uzavřené dětským bezpečnostním polypropylenovým uzávěrem a polyethylenovým indukčním těsněním. Jedno balení obsahuje jednu nebo tři lahvičky; jedna lahvička obsahuje 60 tablet s prodlouženým uvolňováním.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 4. února 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

07/2021

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.