

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к специалистам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Рукобиа, 600 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: фостемсавир.

Каждая таблетка содержит 600 мг фостемсавира (в виде фостемсавира трометамин).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой.

Овальные двояковыпуклые таблетки бледно-желто-коричневого цвета, покрытые пленочной оболочкой, с выгравированной надписью «SV 1V7» с одной стороны и гладкие с другой стороны.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Рукобиа показан к применению у взрослых для лечения инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека 1-го типа (ВИЧ-1) с множественной лекарственной резистентностью, в комбинации с другими антиретровирусными препаратами в ситуациях, когда невозможно подобрать иной режим супрессивной противовирусной терапии.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Препарат должен назначаться врачом, имеющим опыт лечения ВИЧ-инфекции (вирус иммунодефицита человека).

Режим дозирования

Рекомендуемая доза препарата Рукобиа составляет 600 мг 2 раза в сутки.

Пропущенная доза

Если пациент пропустил прием препарата Рукобиа, ему следует принять пропущенную дозу, как только он вспомнит об этом, за исключением случаев, когда наступает время приема следующей дозы. В этом случае следует проигнорировать пропущенную дозу и принять следующую дозу в соответствии с обычной схемой приема. Не следует принимать двойную дозу, чтобы компенсировать пропущенную дозу.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

Данные о применении препарата Рукобиа у пациентов в возрасте 65 лет и старше ограничены. Тем не менее, отсутствуют сведения о необходимости коррекции дозы у пациентов пожилого возраста по сравнению с более молодыми пациентами (см. раздел 5.2).

Пациенты с почечной недостаточностью

Пациентам с нарушением функции почек и пациентам, находящимся на гемодиализе, коррекция дозы не требуется (см. раздел 5.2).

Пациенты с печеночной недостаточностью

Пациентам с нарушением функции печени коррекция дозы не требуется (см. раздел 5.2).

Дети

Безопасность и эффективность препарата Рукобиа у детей в возрасте от 0 до 18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Для приема внутрь.

Препарат Рукобиа можно принимать независимо от приема пищи (см. раздел 5.2).

Таблетку необходимо проглатывать целиком. Таблетку не следует разжевывать, крошить или разламывать.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к фостемсавиру или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Препарат Рукобиа противопоказан в комбинации с сильными индукторами CYP3A, включая, помимо прочего, карбамазепин, фенитоин, митотан, энзалутамид, рифампицин и зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*) (см. раздел 4.5).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Синдром восстановления иммунитета

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом на момент начала антиретровирусной терапии (АРТ) возможно развитие воспалительной реакции на фоне бессимптомных оппортунистических инфекций или их остаточных явлений, что может стать причиной серьезного ухудшения состояния или усугубления симптоматики. Обычно эти реакции возникают в течение первых нескольких недель или месяцев после начала АРТ. Типичными примерами являются цитомегаловирусный ретинит, генерализованная и/или очаговая микобактериальная инфекция и пневмония, вызванная *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii*). Появление любых симптомов воспаления требует немедленного обследования и,

при необходимости, лечения. Аутоиммунные заболевания (такие как болезнь Грейвса, аутоиммунный гепатит, полимиозит и синдром Гийена-Барре) также наблюдались на фоне восстановления иммунитета, однако время первичных проявлений варьировало, и заболевание могло возникать через много месяцев после начала терапии и иногда имело атипичное течение.

Удлинение интервала QTc

Было продемонстрировано, что доза фостемсавира, превышающая терапевтическую (при C_{max} примерно в 4,2 раза больше терапевтической дозы), значительно удлиняет интервал QTc на электрокардиограмме (см. раздел 5.1). Препарат Рукобиа следует принимать с осторожностью у пациентов с удлинением интервала QT в анамнезе, одновременно с лекарственными препаратами с известным риском развития двунаправленной веретенообразной желудочковой тахикардии типа «пируэт» (например, с амиодароном, дизопирамидом, ибутилидом, прокаинамидом, хинидином или соталолом), а также у пациентов с ранее выявленным заболеванием сердца. Пациенты пожилого возраста могут быть более восприимчивыми к удлинению интервала QT, обусловленному воздействием лекарственных препаратов.

Пациенты с коинфекцией вирусом гепатита В или С

Рекомендуется мониторинг биохимических показателей функции печени у пациентов с коинфекцией вирусом гепатита В и/или С. Пациенты с хроническим гепатитом В или С, получающие комбинированную антиретровирусную терапию, подвержены повышенному риску развития тяжелых и потенциально летальных нежелательных реакций со стороны печени. В случае проведения сопутствующей противовирусной терапии гепатита В или С следует ознакомиться с инструкциями по применению этих лекарственных препаратов.

Остеонекроз

Несмотря на то, что этиология данного заболевания является многофакторной (включая прием кортикостероидов, бифосфонатов, употребление алкоголя, тяжелую иммуносупрессию, высокий индекс массы тела), случаи остеонекроза чаще всего наблюдались у пациентов на поздней стадии ВИЧ-инфекции и/или длительно принимавших комбинированную антиретровирусную терапию. Пациентам следует обратиться к врачу, если они испытывают боли и скованность в суставах или трудности при движении.

Ограниченный спектр противовирусной активности

Данные, полученные *in vitro*, демонстрируют, что противовирусная активность темсавира ограничивается штаммами ВИЧ-1 группы М. Препарат Рукобиа не следует применять для лечения инфекций, вызванных иными штаммами ВИЧ-1, кроме штаммов группы М (см. раздел 5.1).

Среди штаммов ВИЧ-1 группы М противовирусная активность препарата значительно снижена в отношении вируса подтипа CRF01_AE. Имеющиеся данные указывают на то, что этот подтип обладает естественной резистентностью к темсавиру (см. раздел 5.1). Не рекомендуется применять препарат Рукобиа для лечения инфекций, вызванных штаммами ВИЧ-1 подтипа CRF01_AE группы М.

Оппортунистические инфекции

Пациентов следует проинформировать о том, что применение фостемсавира или любой другой антиретровирусной терапии не излечивает ВИЧ-инфекцию, и у них могут по-прежнему развиваться оппортунистические инфекции и другие осложнения ВИЧ-инфекции. Поэтому пациенты должны находиться под тщательным клиническим наблюдением врача, имеющего опыт лечения этих ВИЧ-ассоциированных заболеваний.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Не рекомендуется одновременное применение фостемсавира с гразопревиром + элбасвиром, поскольку повышенная концентрация гразопревира может увеличить риск повышения активности аланинаминотрансферазы (см. раздел 4.5).

Для некоторых статинов, которые являются субстратами полипептидов-переносчиков органических анионов OATP1B1/3 или белка резистентности рака молочной железы (BCRP) (розувастатин, аторвастатин, питавастатин, симвастатин и флувастатин), рекомендуется коррекция дозы и/или тщательный подбор дозы при одновременном применении с фостемсавиром (см. раздел 4.5).

При одновременном применении фостемсавира с пероральными контрацептивами темсавир повышал концентрацию этинилэстрадиола. У пациентов, получающих лечение фостемсавиром, режим терапии на основе эстрогена, включая пероральные контрацептивы, не должен содержать более 30 мкг этинилэстрадиола в сутки (см. раздел 4.5). Кроме того, рекомендуется соблюдать осторожность, особенно у пациентов с дополнительными факторами риска развития тромбозов.

При одновременном применении фостемсавира и тенофовира алафенамида ожидается, что темсавир будет повышать концентрацию тенофовира алафенамида в плазме крови за счет ингибирования OATP1B1/3 и/или BCRP. При одновременном применении с фостемсавиром рекомендуемая доза тенофовира алафенамида составляет 10 мг (см. раздел 4.5).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Влияние фостемсавира на фармакокинетику других препаратов

In vitro темсавир ингибировал полипептиды-переносчики органических анионов (OATP) 1B1 и OATP1B3 (IC_{50} = 32 и 16 мкМ соответственно). Кроме того, темсавир и два его метаболита (BMS-646915 и BMS-930644) ингибировали белок резистентности рака молочной железы (BCRP) (IC_{50} = 12, 35 и от 3,5 до 6,3 мкМ соответственно). На основании этих данных ожидается влияние темсавира на фармакокинетику лекарственных препаратов, которые являются субстратами OATP1B1/3 или BCRP (например, розувастатина, аторвастатина, симвастатина, питавастатина и флувастатина). Следовательно, для некоторых статинов рекомендуется коррекция дозы и/или тщательный подбор дозы.

Влияние других лекарственных препаратов на фармакокинетику темсавира

Темсавир является субстратом Р-гликопротеина (Р-gp) и BCRP, но не является субстратом OATP1B1 или OATP1B3. Его биотрансформация в два циркулирующих метаболита — BMS-646915 и BMS-930644 — опосредована неидентифицированными эстеразами (36,1 %) и ферментом субстрата цитохрома (CYP) 3A4 (21,2 %) соответственно. При одновременном применении фостемсавира с рифампицином, который является сильным индуктором CYP3A, наблюдалось значимое снижение концентрации темсавира в плазме крови. Значимое снижение концентрации темсавира в плазме крови также может происходить при одновременном применении фостемсавира с другими сильными индукторами CYP3A и может привести к потере вирусологического ответа (см. раздел 4.3).

Фостемсавир можно назначать одновременно с сильными ингибиторами CYP3A4, BCRP и/или Р-gp (например, кларитромицином, итраконазолом, позаконазолом и вориконазолом); исходя из результатов клинических исследований лекарственных взаимодействий с кобицистатом и ритонавиром, коррекция дозы не требуется.

Некоторые лекарственные взаимодействия представлены в Таблице 1. Рекомендации основаны либо на исследованиях лекарственных взаимодействий, либо на прогнозируемых взаимодействиях, основанных на ожидаемой степени взаимодействия и вероятности развития серьезных нежелательных реакций или снижения эффективности.

Таблица 1. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Класс сопутствующего лекарственного препарата: Наименование лекарственного препарата	Влияние на концентрацию темсавира или сопутствующего лекарственного препарата	Рекомендации относительно одновременного применения препаратов
Противовирусные препараты для лечения ВИЧ-1		
<i>Ингибиторы проникновения в клетку</i>		
Маравирик	Темсавир ↔ $C_{\max} \uparrow 13 \%$ $AUC \uparrow 10 \%$ $C_{\tau} \downarrow 10 \%$ Маравирик ↔ $AUC \uparrow 25 \%$ $C_{\max} \uparrow 1 \%$ $C_{\tau} \uparrow 37 \%$	Коррекция дозы не требуется.
<i>Ингибиторы интегразы</i>		
Ралтегравир	Темсавир ↔* Ралтегравир ↔*	Коррекция дозы не требуется.
<i>Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы</i>		
Эфавиренз	Темсавир ↓ (индукция ферментов CYP3A) ¹	Взаимодействие не изучено. Ожидается, что эфавиренз может привести к снижению концентрации темсавира в плазме крови без клинически значимого влияния. Коррекция дозы не требуется.
Этравирин без усиленных ингибиторов протеазы	Темсавир ↓ $AUC \downarrow 50 \%$ $C_{\max} \downarrow 48 \%$ $C_{\tau} \downarrow 52 \%$ (индукция ферментов CYP3A) ¹ Этравирин ↔	Этравирин приводил к снижению концентрации темсавира в плазме крови. Поскольку это снижение не было клинически значимым, коррекция дозы не требуется.

Невирапин	Темсавир ↓ (индукция ферментов CYP3A) ¹	Взаимодействие не изучено. Ожидается, что невирапин может привести к снижению концентрации темсавира в плазме крови без клинически значимого влияния. Коррекция дозы не требуется.
<i>Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы</i>		
Тенофовира дизопроксил	Темсавир ↔ AUC ↔ C _{max} ↓ 1 % C _τ ↑ 13 % Тенофовира дизопроксил ↑ AUC ↑ 19 % C _{max} ↑ 18 % C _τ ↑ 28 %	Коррекция дозы не требуется.
Тенофовира алафенамид	Тенофовира алафенамид ↑ (ингибирование OATP1B1/3 и/или BCRP)	Взаимодействие не изучено. Ожидается, что темсавир может привести к повышению концентрации тенофовира алафенамида в плазме крови без клинически значимого влияния. При одновременном применении с фостемсавиром рекомендуемая доза тенофовира алафенамида составляет 10 мг.
<i>Фармакокинетические усилители</i>		
Кобицистат	Темсавир ↑ AUC ↑ 93 % C _{max} ↑ 71 % C _τ ↑ 136 % (ингибирование ферментов CYP3A, P-gp и/или BCRP) ¹	Кобицистат приводил к повышению концентрации темсавира в плазме крови без клинически значимого влияния. Коррекция дозы не требуется.
Ритонавир	Темсавир ↑ AUC ↑ 45 % C _{max} ↑ 53 % C _τ ↑ 44 % (ингибирование ферментов CYP3A и P-gp) ¹ Ритонавир ↔	Ритонавир приводил к повышению концентрации темсавира в плазме крови без клинически значимого влияния. Коррекция дозы не требуется.

<i>Ингибиторы протеазы</i>		
Атазанавир + ритонавир	Темсавир ↑ AUC ↑ 54 % C _{max} ↑ 68 % C _τ ↑ 57 % (ингибирование ферментов CYP3A и P-gp) ¹ Атазанавир ↔ Ритонавир ↔	Атазанавир + ритонавир приводил к повышению концентрации темсавира без клинически значимого влияния. Коррекция дозы не требуется.
Дарунавир + кобицистат	Темсавир ↑ AUC ↑ 97 % C _{max} ↑ 79 % C _τ ↑ 124 % (ингибирование ферментов CYP3A, P-gp и/или BCRP) ¹	Дарунавир + кобицистат приводил к повышению концентрации темсавира в плазме крови без клинически значимого влияния. Коррекция дозы не требуется.
Дарунавир + ритонавир	Темсавир ↑ AUC ↑ 63 % C _{max} ↑ 52 % C _τ ↑ 88 % (ингибирование ферментов CYP3A и P-gp) ¹ Дарунавир ↔ AUC ↓ 6 % C _{max} ↓ 2 % C _τ ↓ 5 % Ритонавир ↔ AUC ↑ 15 % C _{max} ↔ C _τ ↑ 19 %	Дарунавир + ритонавир приводил к повышению концентрации темсавира в плазме крови без клинически значимого влияния. Коррекция дозы не требуется.

Дарунавир + ритонавир с этравирином	Темсавир ↑ AUC ↑ 34 % C _{max} ↑ 53 % Cτ ↑ 33 % Дарунавир ↓ AUC ↓ 6 % C _{max} ↓ 5 % Cτ ↓ 12 % Ритонавир ↑ AUC ↑ 9 % C _{max} ↑ 14 % Cτ ↑ 7 % Этравирин ↔ AUC ↑ 28 % C _{max} ↑ 18 % Cτ ↑ 28 %	Одновременное применение дарунавира + ритонавира с этравирином приводило к повышению концентрации темсавира в плазме крови без клинически значимого влияния. Коррекция дозы не требуется.
Другие лекарственные препараты		
Бупренорфин + налоксон	Бупренорфин ↔ AUC ↑ 30 % C _{max} ↑ 24 % Норбупренорфин ↔ AUC ↑ 39 % C _{max} ↑ 24 %	Коррекция дозы не требуется.
Метадон	Метадон ↔ R-метадон AUC ↑ 13 % C _{max} ↑ 15 % S-метадон AUC ↑ 15 % C _{max} ↑ 15 %	Коррекция дозы не требуется.
<i>Блокаторы гистаминовых H₂-рецепторов</i>		
Фамотидин	Темсавир ↔ AUC ↑ 4 % C _{max} ↑ 1 % Cτ ↓ 10 %	При одновременном применении с лекарственными препаратами, повышающими pH желудочного сока, коррекция дозы не требуется.

Пероральные контрацептивы		
Этинилэстрадиол	Этинилэстрадиол ↑ AUC ↑ 39 % C _{max} ↑ 40 % (ингибирование ферментов CYP и/или BCRP) ¹	Доза этинилэстрадиола не должна превышать 30 мкг в сутки. Следует соблюдать особую осторожность пациентам с дополнительными факторами риска развития тромбоэмболических явлений (см. раздел 4.4).
Норэтиндрона ацетат	Норэтиндрона ацетат ↔ AUC ↑ 8 % C _{max} ↑ 8 %	Коррекция дозы не требуется.
Рифабутин	Темсавир ↓ AUC ↓ 30 % C _{max} ↓ 27 % Cτ ↓ 41 % (индукция ферментов CYP3A) ¹	Рифабутин приводил к снижению концентрации темсавира в плазме крови без клинически значимого влияния. Коррекция дозы не требуется.
Рифабутин с ритонавиром	Темсавир ↑ AUC ↑ 66 % C _{max} ↑ 50 % Cτ ↑ 158 %	Одновременное применение рифабутина с ритонавиром приводило к повышению концентрации темсавира в плазме крови без клинически значимого влияния. Коррекция дозы не требуется.
Рифампицин	Темсавир ↓ AUC ↓ 82 % C _{max} ↓ 76 % (индукция ферментов CYP3A)	Одновременное применение рифампицина может привести к потере вирусологического ответа на фостемсавир вследствие значительного снижения концентрации темсавира в плазме крови, вызванного сильной индукцией CYP3A. Поэтому одновременное применение фостемсавира и рифампицина противопоказано (см. раздел 4.3). Взаимодействие не изучалось; тем не менее, одновременное применение фостемсавира и других сильных индукторов CYP3A4 противопоказано. К ним относятся, помимо прочего, карбамазепин, фенитоин, митотан, энзалутамид, зверобой продырявленный (<i>Hypericum perforatum</i>) (см. раздел 4.3).

<i>Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы</i>		
Розувастатин Аторвастатин Питавастантин Флувастатин Симвастатин	Розувастатин ↑ AUC ↑ 69 % C _{max} ↑ 78 % (ингибирование OATP1B1/3 и/или BCRP)	Одновременное применение с фостемсавиром приводит к повышению концентрации розувастатина в плазме крови вследствие ингибирования OATP1B1/3 и/или BCRP темсавиром. Следует применять минимально возможную начальную дозу розувастатина под тщательным контролем. Взаимодействие не изучалось; тем не менее, следует применять минимально возможную начальную дозу других статинов, которые являются субстратами OATP1B1/3 и/или BCRP, под тщательным контролем нежелательных реакций, связанных с применением ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы.
Правастатин	Правастатин ↑	Взаимодействие не изучалось; тем не менее, клинически значимое повышение концентрации правастатина в плазме крови не ожидается, поскольку он не является субстратом BCRP. Коррекция дозы не требуется.
<i>Противовирусные препараты прямого действия против вируса гепатита С (ПППД ВГС)</i>		
Гразопревир + элбасвир	Гразопревир ↑ (ингибирование OATP1B1/3)	Взаимодействие не изучено. Темсавир может повышать концентрацию гразопревира в плазме крови до клинически значимой степени вследствие ингибирования OATP1B1/3 темсавиром. Одновременное применение фостемсавира с гразопревиrom + элбасвиром не рекомендуется, поскольку повышение концентрации гразопревира может увеличить риск повышения активности аланинаминотрансферазы.

Софосбувир Ледипасвир Велпатасвир Воксилапревир Омбитасвир Паритапревир Дасабувир Глекапревир Пибрентасвир Даклатасвир	ПППД ВГС ↑	Взаимодействие не изучалось, однако темсавир может повышать концентрацию других ПППД ВГС в плазме крови без клинически значимого влияния. Коррекция дозы не требуется.
---	------------	--

Сокращения: ↑ = повышение; ↓ = снижение; ↔ = отсутствие значимых изменений; AUC = площадь под кривой зависимости «концентрация – время»; C_{max} = максимальная наблюдаемая концентрация; C_τ = концентрация в конце интервала дозирования.

* = использование перекрестных сравнений исследований с историческими фармакокинетическими данными.

¹ Возможный механизм лекарственного взаимодействия.

Лекарственные препараты, удлиняющие интервал QT

Отсутствуют данные о возможном фармакодинамическом взаимодействии между фостемсавиром и лекарственными препаратами, которые удлиняют интервал QTc на электрокардиограмме. Однако на основании результатов исследования у здоровых добровольцев, в котором применение сверхтерапевтической дозы фостемсавира приводило к удлинению интервала QTc, фостемсавир следует принимать с осторожностью в случае одновременного применения с лекарственным препаратом с известным риском развития двунаправленной веретенообразной желудочковой тахикардии типа «пируэт» (см. раздел 4.4).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные по применению фостемсавира у беременных женщин отсутствуют или ограничены (менее 300 исходов беременностей).

Исследования на животных не указывают на прямое или косвенное неблагоприятное воздействие в виде репродуктивной токсичности при уровне экспозиции темсавира в диапазоне рекомендованных клинических доз (см. раздел 5.3). У беременных самок крыс фостемсавир и/или его метаболиты проникают через плаценту и распределяются по всем тканям плода.

Фостемсавир следует применять во время беременности только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Лактация

Женщинам, живущим с ВИЧ, рекомендуется не проводить грудное вскармливание во избежание передачи ВИЧ-инфекции ребенку.

Неизвестно, выделяются ли фостемсавир/темсавир с грудным молоком у человека. Доступные токсикологические данные, полученные у крыс в период лактации, продемонстрировали выделение фостемсавира/темсавира с грудным молоком (см. раздел 5.3).

Фертильность

Отсутствуют данные о влиянии фостемсавира на фертильность у мужчин или женщин. Исследования на животных показали отсутствие влияния фостемсавира на фертильность самцов или самок в клинически значимых дозах (см. раздел 5.3).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Фостемсавир оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Пациентов следует проинформировать о том, что во время терапии фостемсавиром сообщалось о появлении головной боли, головокружения и сонливости (см. раздел 4.8). При оценке способности пациента управлять транспортными средствами или работать с механизмами следует учитывать его общее состояние, а также профиль нежелательных реакций фостемсавира.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее серьезной нежелательной реакцией являлся синдром восстановления иммунитета (см. раздел 4.4). Наиболее частыми нежелательными реакциями, возникшими во время лечения, были диарея (24 %), головная боль (17 %), тошнота (15 %), сыпь (12 %), боль в животе (12 %) и рвота (11 %).

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции (НР), выявленные в клинических исследованиях, перечислены ниже в соответствии с поражением органов и систем органов по классификации MedDRA и частотой встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$) и очень редко ($< 1/10\,000$), включая отдельные случаи.

Таблица 2. Нежелательные реакции при применении фостемсавира

Системно-органный класс	Частота встречаемости ¹	Нежелательные реакции
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	Часто	Синдром восстановления иммунитета ² (см. раздел 4.4)
<i>Психические нарушения</i>	Часто	Бессонница
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Очень часто	Головная боль
	Часто	Головокружение, периферическая нейропатия ³ , сонливость, дисгевзия
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	Часто	Удлинение интервала QT ⁴ (см. раздел 4.4)
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	Очень часто	Диарея, тошнота, боль в животе ⁵ , рвота

Системно-органный класс	Частота встречаемости ¹	Нежелательные реакции
	Часто	Диспепсия, метеоризм
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	Часто	Повышение активности трансаминаз ^{6,7}
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	Очень часто	Сыпь ⁸
	Часто	Зуд ⁹
<i>Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани</i>	Часто	Миалгия
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	Часто	Утомляемость
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	Часто	Повышение уровня креатинина в крови ⁷ , повышение активности креатинфосфокиназы в крови ⁷

¹ Рассчитано на основании данных по безопасности, полученных у 570 пациентов (n = 370 в исследовании III фазы [BRIGHT] на 144-й неделе и n = 200 в исследовании IIb фазы со средней продолжительностью 174 недели).

² Включает воспалительную реакцию при восстановлении иммунитета, возникающую со стороны центральной нервной системы, и синдром восстановления иммунитета.

³ Включает периферическую нейропатию и периферическую сенсорную нейропатию.

⁴ Основано на количестве пациентов, которые соответствовали критериям отмены препарата в связи с изменением интервала QTc, все случаи были бессимптомными.

⁵ Включает дискомфорт в животе, боль в животе и боль в верхней части живота.

⁶ Включает повышение активности аланинаминотрансферазы, повышение активности аспартатаминотрансферазы, повышение активности печеночных ферментов и повышение активности трансаминаз.

⁷ Бессимптомное повышение уровня креатинина, активности креатинфосфокиназы и печеночных ферментов в основном относилось к 1-й или 2-й степени тяжести и не требовало временного прекращения терапии.

⁸ Включает сыпь, эритематозную сыпь, генерализованную сыпь, макулярную сыпь, макулопапулезную сыпь, папулезную сыпь, зудящую сыпь и везикулярную сыпь.

⁹ Включает кожный зуд и генерализованный кожный зуд.

Описание отдельных нежелательных реакций

Изменения лабораторных показателей

После лечения фостемсавиром наблюдалось повышение уровня креатинфосфокиназы, которое в основном относилось к легкой или умеренной степени тяжести. Эти изменения были в редких случаях связаны с жалобами на проблемы с опорно-двигательным аппаратом и не считаются клинически значимыми.

Клинически значимое повышение уровня креатинина в сыворотке крови отмечалось преимущественно у пациентов с идентифицируемыми факторами риска ухудшения функции почек, включая ранее существовавшие заболевания почек в анамнезе и/или сопутствующее применение препаратов, которые вызывают повышение уровня креатинина. Причинно-

следственная связь между применением фостемсавира и повышением уровня креатинина в сыворотке крови не установлена.

После лечения фостемсавиром наблюдалось повышение уровня прямого (конъюгированного) билирубина. Случаи с клинической значимостью отмечались нечасто и осложнялись наличием интеркуррентных серьезных коморбидных явлений, не связанных с применением исследуемого препарата (например, сепсис, холангиокарцинома или другие осложнения сопутствующей инфекции вирусного гепатита). В прочих отчетах повышение уровня прямого билирубина (без клинической желтухи) как правило было транзиторным, происходило без повышения активности печеночных трансаминаз и разрешалось при продолжении применения фостемсавира. *In vitro* темсавир и его метаболиты ингибируют OATP1B1 и OATP1B3 — два широко известных переносчика прямого и непрямого (неконъюгированного) билирубина (см. раздел 4.5). Фостемсавир может способствовать повышению уровня билирубина при одновременном применении с другими лекарственными средствами, которые вызывают гипербилирубинемия, или при применении у пациентов с заболеваниями печени, либо у которых иным образом снижена активность транспортных белков печени, включая пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Тел.: +7 800 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru; npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

В настоящее время данные о передозировке фостемсавиром ограничены.

Лечение

Специфическое лечение передозировки фостемсавиром отсутствует. В случае передозировки по необходимости следует проводить поддерживающее лечение пациента с надлежащим мониторингом. В связи с высокой степенью связывания темсавира с белками плазмы крови маловероятно, что диализ может способствовать значительному выведению его из организма.

Дальнейшее лечение должно осуществляться в соответствии с клиническими показаниями или согласно рекомендациям государственного токсикологического центра, при его наличии.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противовирусные средства системного действия, противовирусные средства прямого действия, другие противовирусные средства.

Код АТХ: J05AX29.

Механизм действия

Фостемсавир представляет собой пролекарственный препарат без значительной противовирусной активности, который гидролизруется до активной формы — темсавира — при расщеплении фосфонооксиметильной группы *in vivo* (см. раздел 5.2). Темсавир связывается непосредственно с субъединицей gp120 внутри гликопротеина оболочки ВИЧ-1 gp160 и избирательно ингибирует взаимодействие между вирусом и клеточным рецептором CD4, тем самым предотвращая проникновение вируса в клетки организма хозяина и их инфицирование.

Фармакодинамические эффекты

Противовирусная активность в культуре клеток

Темсавир проявлял различную активность в отношении подтипов ВИЧ-1. Значение ИК₅₀ темсавира в отношении клинических изолятов подтипов А, В, В', С, D, F, G и CRF01_AE в моноклеональных клетках периферической крови варьировало от 0,01 до >2000 нМ. Темсавир был неактивен в отношении ВИЧ-2. Из-за высокой частоты полиморфизма S375H (98 %) и S375M/M426L/M434I (100 %) темсавир неактивен в отношении группы О и группы N (см. раздел 4.4).

В отношении панели из 1337 клинических изолятов, протестированных с помощью анализа PhenoSense Entry, среднее значение ИК₅₀ составило 1,73 нМ (диапазон от 0,018 до >5000 нМ). К протестированным изолятам относились подтипы В (n = 881), С (n = 156), F1 (n = 48), А (n = 43), BF1 (n = 29), BF (n = 19), А1 (n = 17) и CRF01_AE (n = 5). Подтип CRF01_AE был связан с более высокими значениями ИК₅₀ (для 5 из 5 изолятов значения ИК₅₀ темсавира составляли >100 нМ). На основании имеющихся данных считается, что изолят CRF01_AE обладает естественной резистентностью к темсавиру из-за наличия полиморфизмов в положениях S375H и M475I (см. далее).

Противовирусная активность в сочетании с другими противовирусными препаратами

При исследовании темсавира *in vitro* не наблюдался антагонизм с абакавиром, диданозином, эмтрицитабином, ламивудином, ставудином, тенофовира дизопроксилем, зидовудином, эфавирензом, невирапином, атазанавиром, индинавиром, лопинавиром, ритонавиром, саквинавиром, энфувиртидом, маравироком, ибализумабом, делавирдином, рилпивирином, дарунавиром, долутегравином или ралтегравином. Кроме того, противовирусные препараты без собственной активности в отношении ВИЧ (энтекавир, рибавирин) не оказывают видимого влияния на активность темсавира.

Резистентность in vitro

При проведении серийного пассажа лабораторных штаммов LAI, NL₄₋₃ или Bal с возрастающими концентрациями темсавира на протяжении от 14 до 49 дней в gp120 происходила замена в положениях L116, A204, M426, M434 и M475. Были исследованы фенотипы рекомбинантных штаммов вируса LAI, содержащие замены, отобранные при проведении пассажа с темсавиром. Кроме того, были оценены фенотипы вирусов с заменами в положении S375, которые были выявлены в образцах, полученных до начала терапии в

клинических исследованиях фостемсавира. Фенотипы, которые считались клинически значимыми, представлены в таблице ниже (Таблица 3).

Таблица 3. Фенотипы рекомбинантных вирусов штамма LAI, содержащие клинически значимые замены в gp120

Замены	Кратность изменения ИК ₅₀ в сравнении с вирусом дикого типа	Частота согласно базе данных LANL*, 2018 (%)
Дикий тип	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

Примечание: фенотипы вируса с заменами в положениях L116 и A204 исключены из таблицы, поскольку они не считаются клинически значимыми.

* национальная исследовательская лаборатория Лос-Аламоса, США.

Темсавир оставался активным в отношении CD4-независимых вирусов лабораторного происхождения.

Перекрестная резистентность

Отсутствуют данные, свидетельствующие о перекрестной резистентности к антиретровирусным препаратам других классов. Темсавир сохранял активность в отношении вирусов дикого типа, резистентных к ингибитору интегразы (ИИ) ралтегравир; ненуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы (ННИОТ) рилпивируну и эфавирензу; нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы (НИОТ) абакавиру, ламивудину, тенофовиру, зидовудину и ингибиторам протеазы (ИП) атазанавиру и дарунавиру. Кроме того, абакавир, тенофовир, эфавиренз, рилпивирун, атазанавир, дарунавир и ралтегравир сохраняли активность в отношении сайт-специфичных мутантных вирусов со сниженной чувствительностью к темсавиру (S375M, M426L или M426L + M475I).

Перекрестная резистентность между темсавиром и маравироком или энфувиртидом не наблюдалась. Темсавир проявлял активность в отношении вирусов, резистентных к энфувиртиду. Некоторые CCR5-тропные, резистентные к маравироку вирусы демонстрировали пониженную чувствительность к темсавиру, однако абсолютной корреляции между резистентностью к маравироку и сниженной чувствительностью к темсавиру обнаружено не было. В исследовании Па фазы (206267) маравирик и энфувиртид

сохраняли активность в отношении оболочек вируса со сниженной чувствительностью к темсавиру и с заменами S375H, M426L или M426L + M475I.

Темсавир проявлял активность в отношении нескольких вирусов, резистентных к ибализумабу. Ибализумаб сохранял активность в отношении сайт-специфичных мутантных вирусов со сниженной чувствительностью к темсавиру (S375M, M426L или M426L + M475I). В исследовании BRIGHTE была идентифицирована замена ВИЧ-1 gp120 E202 — возникающая при лечении редкая замена, которая может снизить чувствительность к темсавиру и, в зависимости от последовательностей оболочки, также может привести к снижению чувствительности к ибализумабу.

Вирусологический ответ на 8-й день в зависимости от генотипа и фенотипа в исследовании BRIGHTE

В исследовании III фазы (BRIGHTE [205888]) с участием взрослых пациентов с обширным опытом терапии на 8-й день оценивали влияние полиморфизмов, связанных с резистентностью (ПСР) к gp120, на ответ на функциональную монотерапию фостемсавиром. Присутствие ПСР к gp120 в основных активных центрах S375, M426, M434 или M475 сопровождалось меньшим общим снижением концентрации РНК ВИЧ-1 и меньшим количеством пациентов, у которых было достигнуто снижение уровня РНК ВИЧ-1 $>0,5 \log_{10}$ по сравнению с пациентами без изменений в этих активных центрах (Таблица 4).

Кратность изменения (КИ) чувствительности к темсавиру в изолятах пациентов при скрининге сильно варьировала в диапазоне от 0,06 до 6651. В популяции ИТТ-Е (популяция всех пациентов с назначенным лечением, получавших хотя бы одну дозу препарата) на 8-й день оценивали влияние фенотипа при скрининге на снижение вирусной нагрузки $>0,5 \log_{10}$ при терапии фостемсавиром (Таблица 5). Хотя, по-видимому, наблюдается тенденция к снижению клинического ответа при более высоких значениях ИК₅₀ темсавира, эта исходная переменная не может достоверно предсказать результаты по эффективности в предполагаемой популяции для применения препарата.

Таблица 4. Категория вирусологического ответа на 8-й день (рандомизированная когорта) в зависимости от присутствия полиморфизмов, связанных с резистентностью (ПСР) к gp120, на исходном уровне — популяция ИТТ-Е

	n	Рандомизированная когорта фостемсавира 600 мг 2 раза в сутки (N=203) n (%)			
		Категория ответа ^a			Отсутствует ^b
		$>1,0 \log_{10}$	От $>0,5$ до $\leq 1,0 \log_{10}$	$\leq 0,5 \log_{10}$	
n	203	93	38	64	8
Секвенированный	194				
ПСР к gp120 отсутствуют (в заранее определенных центрах)	106	54 (51)	25 (24)	24 (23)	3 (3)
Заранее определенные ПСР к gp120 (S375H/I/M/N/T, M426L, M434I, M475I)	88	36 (41)	12 (14)	37 (42)	3 (3)
S375					
S375H/I/M/N/T	64	29 (45)	9 (14)	23 (36)	3 (5)
S375H	1	0	0	1 (100)	0
S375M	5	1 (20)	0	4 (80)	0

	n	Рандомизированная когорта фостемсавира 600 мг 2 раза в сутки (N=203) n (%)			
		Категория ответа ^a			Отсутствует ^b
		>1,0 log ₁₀	От >0,5 до ≤1,0 log ₁₀	≤0,5 log ₁₀	
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 ПСР к gp120	80	31(39)	12 (15)	34 (43)	3 (4)
2 ПСР к gp120	8	5 (63)	0	3 (38)	0

а. Изменение концентрации РНК ВИЧ-1 (log₁₀ копий/мл) с 1-го по 8-й день, n (%).

б. Пациенты, у которых невозможно оценить категорию вирусологического ответа на 8-й день ввиду отсутствия данных о концентрации РНК ВИЧ-1 на 1-й или 8-й день, n (%).

Примечание: в исследовании III фазы замена в положении S375Y не была включена в список заранее определенных для анализа замен, однако впоследствии она была идентифицирована как новый полиморфизм. *In vitro* было продемонстрировано, что эта замена существенно снижает чувствительность белка в оболочке вируса штамма LAI к темсавиру.

ПСР = полиморфизмы, связанные с резистентностью.

Таблица 5. Категория вирусологического ответа на 8-й день (рандомизированная когорта) в зависимости от фенотипа на исходном уровне — популяция ИТТ-Е

Категория по кратности изменения (КИ) ИК ₅₀ темсавира на исходном уровне	Вирусологический ответ на 8-й день (снижение концентрации РНК ВИЧ-1 >0,5 log ₁₀ с 1-го по 8-й день) n = 203
Значение КИ ИК ₅₀ не указано	5/9 (56 %)
0–3	96/138 (70 %)
>3–10	11/13 (85 %)
>10–200	12/23 (52 %)
>200	7/20 (35 %)

Противовирусная активность в отношении подтипа АЕ

В группе М ВИЧ-1 темсавир продемонстрировал значительно сниженную противовирусную активность в отношении изолятов подтипа АЕ. Препарат Рукобия не рекомендуется применять для лечения инфекций, вызванных штаммами ВИЧ-1 подтипа CRF01_АЕ группы М. Генотипирование вирусов подтипа АЕ позволило выявить полиморфизмы в положениях аминокислот S375N и M475I гликопротеина gp120, которые сопровождалась сниженной чувствительностью к фостемсавиру. Подтип АЕ является преобладающим подтипом в Юго-Восточной Азии, но в других регионах встречается редко.

У двух пациентов в рандомизированной когорте при скрининге был выявлен вирус подтипа АЕ. У одного пациента (КИ ИК₅₀ >4747 и замены в gp120 в положениях S375N и M475I на исходном уровне) на 8-й день отсутствовал ответ на терапию фостемсавиrom.

Второй пациент (КИ ИК₅₀ = 298 и замена в gp120 в положении S375N на исходном уровне) во время функциональной монотерапии получал плацебо. У обоих пациентов на 96-й неделе при применении фостемсавира в сочетании с оптимизированной фоновой терапией (ОФТ), включавшей долутеграви́р, концентрация РНК ВИЧ составляла <40 копий/мл.

Возникновение резистентности in vivo

В рандомизированной когорте у 25 % (69/272) пациентов была отмечена вирусологическая неудача при анализе на 96-й неделе (Таблица 6). В общей сложности 50 % (26/52) поддающихся оценке пациентов с вирусологической неудачей в рандомизированной когорте являлись носителями вируса с генотипическими заменами в 4 основных активных центрах гликопротеина gp120, возникшими во время лечения (S375, M426, M434 и M475).

Медиана КИ ИК₅₀ темсавира на момент вирусологической неудачи в изолятах, полученных от рандомизированных поддающихся оценке пациентов, с возникшими заменами в положениях 375, 426, 434 или 475 гликопротеина gp120 (n = 26) составляла 1755 по сравнению с 3-кратным изменением в изолятах без возникших замен в этих положениях gp120 (n = 26).

Из 25 поддающихся оценке пациентов в рандомизированной когорте с вирусологической неудачей и возникшими заменами S375N и M426L и (реже) S375H/M, M434I и M475I у 88 % (22/25) коэффициент КИ ИК₅₀ темсавира составлял более 3 (коэффициент КИ — это КИ ИК₅₀ темсавира во время лечения по сравнению с исходным уровнем).

В общей сложности у 21/69 (30 %) изолятов вируса, выделенных у пациентов с вирусологической неудачей в рандомизированной когорте, при скрининге была выявлена генотипическая или фенотипическая резистентность по крайней мере к одному препарату ОФТ. В 48 % (31/64) случаев вирусологической неудачи, для которых были получены данные после исходного уровня, у изолятов вируса была выявлена возникшая резистентность по крайней мере к одному препарату ОФТ.

В нерандомизированной когорте вирусологическая неудача наблюдалась в 51 % (50/99) случаев на 96-й неделе (Таблица 6). В то время как при скрининге доля изолятов вируса с заменами в gp120, связанными с резистентностью, была сходной у пациентов в рандомизированной и нерандомизированной когортах, на момент вирусологической неудачи доля изолятов вируса с возникшими заменами в gp120, связанными с резистентностью, была больше среди пациентов в нерандомизированной когорте (75 % по сравнению с 50 %). Медиана КИ ИК₅₀ темсавира на момент вирусологической неудачи среди изолятов с возникшими заменами в положениях 375, 426, 434 или 475, полученных от поддающихся оценке пациентов из нерандомизированной когорты (n = 33), составляла 4216 по сравнению с 402 для изолятов без замен в этих положениях (n = 11).

Из 32 поддающихся оценке случаев вирусологической неудачи в нерандомизированной когорте с возникшими заменами S375N и M426L и (реже) S375H/M, M434I и M475I, в 91 % (29/32) случаев коэффициент КИ ИК₅₀ темсавира составлял более 3.

В общей сложности у 45/50 (90 %) изолятов вируса, выделенных у пациентов с вирусологической неудачей в нерандомизированной когорте, при скрининге была выявлена генотипическая или фенотипическая резистентность по крайней мере к одному препарату ОФТ. В 55 % (27/49) случаев вирусологической неудачи, для которых были получены данные после исходного уровня, у изолятов вируса была выявлена возникшая резистентность по крайней мере к одному препарату ОФТ.

Таблица 6. Вирусологическая неудача в исследовании BRIGHTE

	Общее количество в рандомизированной когорте	Общее количество в нерандомизированной когорте
Количество случаев вирусологической неудачи	69/272 (25 %)	50/99 (51 %)
Вирусологическая неудача; доступны данные по gp120 на исходном уровне	68/272 (25 %)	48/99 (48 %)
С ПСР БОВ на исходном уровне	42/68 (62 %)	26/48 (54 %)
Вирусологическая неудача; доступны данные по gp120 после исходного уровня	52	44
С любой возникшей ЗСР БОВ ^a	26/52 (50 %)	33/44 (75 %)
С возникшей ЗСР БОВ ^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 %)
С ЗСР БОВ и с коэффициентом КИ ИК ₅₀ темсавира >3 ^{b,c}	22/52 (42 %)	29/44 (66 %)
Без ЗСР БОВ и с коэффициентом КИ ИК ₅₀ темсавира >3 ^c	3/52 (6 %)	2/44 (5 %)

ПСР БОВ = полиморфизмы, связанные с резистентностью, в белке оболочки вируса; ЗСР БОВ = замены, связанные с резистентностью, в белке оболочки вируса.

- a. Замены в положениях: S375, M426, M434, M475.
- b. Замены: S375H, S375M, S375N, M426L, M434I, M475I.
- c. Коэффициент КИ ИК₅₀ темсавира >3 находится за пределами обычной вариабельности, наблюдаемой в анализе PhenoSense Entry.

Влияние на показатели электрокардиограммы

В рандомизированном, двойном слепом, перекрестном исследовании с тщательным анализом интервала QT, с контролем по плацебо и активному препарату, 60 здоровых добровольцев принимали внутрь плацебо, фостемсавир в дозе 1200 мг 1 раз в сутки, фостемсавир в дозе 2400 мг 2 раза в сутки и моксифлоксацин в дозе 400 мг (активный контроль), которые были распределены случайным образом. Фостемсавир, применяемый в дозе 1200 мг 1 раз в сутки, не оказывал клинически значимого влияния на интервал QTc, поскольку максимальное среднее изменение QTc по сравнению с исходным уровнем, согласованное по времени (верхняя граница двустороннего доверительного интервала 90 %), с поправкой на плацебо, с коррекцией по формуле Фредерика (QTcF) составило 4,3 (6,3) мс (ниже клинически значимого порога в 10 мс). Однако прием фостемсавира в дозе 2400 мг 2 раза в сутки в течение 7 суток сопровождался клинически значимым удлинением интервала QTc, поскольку максимальное среднее изменение интервала QTcF по сравнению с исходным уровнем, согласованное по времени (верхняя граница двустороннего доверительного интервала 90 %), с поправкой на плацебо составило 11,2 (13,3) мс. Прием фостемсавира в дозе 600 мг 2 раза в сутки в равновесном состоянии приводил к средней C_{max} темсавира примерно в 4,2 раза ниже, чем

концентрация темсавира, которая, как предполагалось, увеличивает интервал QTcF на 10 мс (см. раздел 4.4).

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность фостемсавира у ВИЧ-инфицированных взрослых пациентов с обширным опытом терапии подтверждается данными частично рандомизированного, международного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования III фазы BRIGHTE (205888), проведенного с участием 371 инфицированного ВИЧ-1 пациента с обширным опытом терапии и с резистентностью к препаратам нескольких классов. Все пациенты должны были иметь вирусную нагрузку ≥ 400 копий/мл, и для них должно было оставаться не более 2 классов антиретровирусных препаратов на исходном уровне в связи с резистентностью, непереносимостью, противопоказаниями или по иным соображениям безопасности.

На момент скрининга пациенты из рандомизированной когорты принимали один или не более двух полностью активных и доступных антиретровирусных препаратов, которые можно было комбинировать в рамках эффективного фонового режима. 272 пациента получали в слепом режиме фостемсавир в дозе 600 мг 2 раза в сутки ($n = 203$) или плацебо ($n = 69$) в дополнение к их текущему неэффективному режиму в течение 8 дней функциональной монотерапии. После 8-го дня рандомизированные пациенты получали фостемсавир в открытом режиме в дозе 600 мг 2 раза в сутки в сочетании с оптимизированной фоновой терапией (ОФТ). В рандомизированной когорте были получены первичные доказательства эффективности фостемсавира.

В нерандомизированной когорте 99 пациентов, для которых на момент скрининга были недоступны полностью активные зарегистрированные антиретровирусные препараты, получали в открытом режиме фостемсавир в дозе 600 мг 2 раза в сутки в сочетании с ОФТ, начиная с 1-го дня. В качестве одного из компонентов ОФТ было разрешено применение лекарственных препаратов, проходящих клинические испытания.

Таблица 7. Краткий обзор демографических и исходных характеристик пациентов в популяции ITT-E в исследовании BRIGHTE

	Рандомизированная когорта			Нерандомизиро- ванная когорта	Общее количество (N = 371)
	Плацебо ^a (N = 69)	Фостемсавир 600 мг 2 раза в сутки (N = 203)	Общее количество (N = 272)		
Фостемсавир 600 мг 2 раза в сутки (N = 99)					
Пол, n (%)					
Мужской	57 (83)	143 (70)	200 (74)	89 (90)	289 (78)
Возраст (лет ^b)					
Медиана	45,0	48,0	48,0	50,0	49,0
≥65, n (%)	1 (1)	9 (4)	10 (4)	2 (2)	12 (3)
Раса, n (%)					
Европеоидная	48 (70)	137 (67)	185 (68)	74 (75)	259 (70)
Исходная концентрация РНК ВИЧ-1 (log ₁₀ копий/мл)					
Медиана	4,6	4,7	4,7	4,3	4,6
Исходное число клеток CD4+ (клеток/мм ³)					
Медиана	100,0	99,0	99,5	41,0	80,0

	Рандомизированная когорта			Нерандомизиро- ванная когорта	Общее количество (N = 371)
	Плацебо ^a (N = 69)	Фостемсавир 600 мг 2 раза в сутки (N = 203)	Общее количество (N = 272)		
				Фостемсавир 600 мг 2 раза в сутки (N = 99)	
Исходное число клеток CD4+ (клеток/мм ³), n (%)					
<20	17 (25)	55 (27)	72 (26)	40 (40)	112 (30)
<200	49 (71)	150 (73)	199 (72)	79 (79)	278 (75)
СПИД в анамнезе, n (%)					
Да	61 (88)	170 (84)	231 (85)	89 (90)	320 (86)
Продолжительность лечения ВИЧ-инфекции (лет), n (%)					
>15	40 (58)	142 (69)	182 (67)	80 (81)	262 (70)
Количество предшествующих режимов АРТ (включая текущий неэффективный режим), n (%)					
5 или более	57 (83)	169 (83)	226 (83)	90 (91)	316 (85)
Количество полностью активных препаратов в исходной ОФТ, 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)
Количество пациентов с сопутствующей инфекцией вируса гепатита В и/или С					
n (%)	6 (9)	15 (7)	21 (8)	8 (9)	29 (8)

- a. Пациенты, рандомизированные в группу плацебо, во время открытой фазы получали фостемсавир в дозе 600 мг 2 раза в сутки.
- b. При отсутствии полной даты рождения возраст определялся условно.
- c. СПИД в анамнезе = Да, если минимальное число клеток CD4+ у пациента составляло <200 клеток/мм³, или если ответ на вопрос «Есть ли у пациента СПИД?» по анамнезу заболевания в ИРК — Да.
- d. N = 15 (15 %) получали ибализумаб, который в начале исследования BRIGHTE являлся исследуемым препаратом.

Результаты анализа первичной конечной точки, основанного на скорректированном среднем снижении концентрации РНК ВИЧ-1 в рандомизированной когорте с 1-го по 8-й день, продемонстрировали превосходство фостемсавира над плацебо (снижение 0,79 log₁₀ по сравнению с 0,17 log₁₀ соответственно; p<0,0001, популяция ITT-E) (Таблица 8).

Таблица 8. Изменение log₁₀ (копий/мл) концентрации РНК ВИЧ-1 в плазме крови с 1-го по 8-й день (рандомизированная когорта) в исследовании BRIGHTE — популяция ITT-E

Рандомизированное лечение	n	Скорректированное среднее значение ^a (95 % ДИ)	Разница ^b (95 % ДИ)	Значение p ^c
Плацебо	69	-0,166 (-0,326; -0,007)	—	—
Фостемсавир 600 мг 2 раза в сутки	201 ^d	-0,791 (-0,885; -0,698)	-0,625 (-0,810; -0,441)	<0,0001

- a. Скорректированное среднее значение $\log_{10}$ РНК ВИЧ-1 на 1-й день.
- b. Разница: фостемсавир — плацебо.
- c. Среднее значение изменения вирусной нагрузки по сравнению с исходным уровнем (фостемсавир = плацебо).

Примечание: значение p критерия однородности дисперсии Левена 0,2082.

- d. Два пациента (оба из группы фостемсавира), для которых отсутствовали значения РНК ВИЧ-1 в 1-й день, не были включены в анализ.

На 8-й день 65 % (131/203) и 46 % (93/203) пациентов достигли снижения вирусной нагрузки по сравнению с исходным уровнем на $>0,5 \log_{10}$ копий/мл и $>1 \log_{10}$ копий/мл соответственно в группе фостемсавира по сравнению с 19 % (13/69) и 10 % (7/69) пациентов соответственно в группе плацебо.

По данным анализа подгрупп рандомизированные пациенты, получавшие лечение фостемсавиром, с исходным уровнем РНК ВИЧ-1 >1000 копий/мл достигли медианы снижения вирусной нагрузки $1,02 \log_{10}$ копий/мл на 8-й день по сравнению со снижением $0,00 \log_{10}$ копий/мл у пациентов, получавших плацебо в слепом режиме.

Медиана изменения концентрации РНК ВИЧ-1 $\log_{10}$ копий/мл с 1-го по 8-й день при функциональной монотерапии фостемсавиром была сходной у пациентов с вирусом подтипа В и вирусом любого другого подтипа (F1, BF1 и C). Для вируса подтипа A1 ($n = 2$) и AE ($n = 1$) наблюдалось снижение медианы ответа на 8-й день, но размер выборки был ограничен (Таблица 9).

Таблица 9. Изменение концентрации РНК ВИЧ-1 ($\log_{10}$ копий/мл) с 1-го по 8-й день в зависимости от подтипа ВИЧ на исходном уровне

Рандомизированная когорта фостемсавира 600 мг 2 раза в сутки (N = 203)								
	Изменение концентрации РНК ВИЧ-1 в плазме крови ($\log_{10}$ копий/мл) с 1-го по 8-й день							
Подтип ВИЧ на исходном уровне	n	Среднее значение	CO	Медиана	Q1	Q3	Мин.	Макс.
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
Другое ^b	7	-0,787	1,0674	-1,082	-1,529	-0,034	-2,11	1,16

Примечание: монотерапия фостемсавиром означает функциональную монотерапию, при которой фостемсавир применяется на фоне неэффективной АРТ.

- a. Количество пациентов, для которых доступны данные как на 1-й день, так и на 8-й день.
- b. Другое включает (n): Не поддается анализу/Не зарегистрировано (1), G (2); Рекомбинантный вирус/Смеси (4).

Вирусологические результаты по данным одномоментного анализа ИТТ-Е на 24-й, 48-й и 96-й неделе представлены в Таблицах 10 и 11 для рандомизированной и нерандомизированной когорты соответственно.

Таблица 10. Вирусологические результаты (РНК ВИЧ-1 <40 копий/мл) на 24-й, 48-й и 96-й неделе при применении фостемсавира (600 мг 2 раза в сутки) в сочетании с ОФТ (рандомизированная когорта) в исследовании BRIGHTЕ (популяция ITT-E, алгоритм одномоментного анализа)

	Фостемсавир 600 мг 2 раза в сутки		
	24-я неделя (N = 272)	48-я неделя (N = 272)	96-я неделя (N = 272)
РНК ВИЧ-1 <40 копий/мл	53 %	54 %	60 %
РНК ВИЧ-1 ≥40 копий/мл	40 %	38 %	30 %
Данные в окне не менее 40 копий/мл	32 %	26 %	12 %
Прекращение терапии в связи с неэффективностью	<1 %	2 %	4 %
Прекращение терапии по другим причинам при отсутствии супрессии	1 %	3 %	6 %
Изменение режима АРТ	6 %	7 %	8 %
Отсутствие вирусологических данных	7 %	8 %	10 %
Причины:			
Прекращение исследования / применения исследуемого препарата по причине нежелательной реакции или смерти	4 %	5 %	6 %
Прекращение исследования / применения исследуемого препарата по другим причинам	2 %	3 %	3 %
Данные во временном окне отсутствуют, но участие в исследовании продолжается	1 %	<1 %	2 %
РНК ВИЧ-1 <40 копий/мл по исходным ковариатам n/N (%)			
Исходная вирусная нагрузка в плазме крови (копий/мл)			
<100 000	116/192 (60 %)	118/192 (61 %)	124/192 (65 %)
≥100 000	28/80 (35 %)	28/80 (35 %)	39/80 (49 %)
Исходное число клеток CD4+ (клеток/мм³)			
<20	23/72 (32 %)	25/72 (35 %)	33/72 (46 %)
от 20 до <50	12/25 (48 %)	12/25 (48 %)	14/25 (56 %)
от 50 до <200	59/102 (58 %)	59/102 (58 %)	62/102 (61 %)
≥200	50/73 (68 %)	50/73 (68 %)	54/73 (74 %)
Количество полностью активных и доступных классов антиретровирусных препаратов в первичной ОФТ			
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 %)
Ответ на DTG как компонент ОФТ			

	Фостемсавир 600 мг 2 раза в сутки		
	24-я неделя (N = 272)	48-я неделя (N = 272)	96-я неделя (N = 272)
DTG	129/229 (56 %)	127/229 (55 %)	146/229 (64 %)
DTG (1 раз в сутки)	35/58 (60 %)	34/58 (59 %)	40/58 (69 %)
DTG (2 раза в сутки)	94/171 (55 %)	93/171 (54 %)	106/171 (62 %)
Без DTG	15/43 (35 %)	19/43 (44 %)	17/43 (40 %)
Ответ на DTG и DRV как компоненты ОФТ			
DTG и DRV	68/117 (58 %)	60/117 (51 %)	75/117 (64 %)
С DTG, без DRV	61/112 (54 %)	67/112 (60 %)	71/112 (63 %)
Без DTG, с DRV	5/17 (29%)	8/17 (47%)	8/17 (47 %)
Без DTG, без DRV	10/26 (38 %)	11/26 (42 %)	9/26 (35 %)
Пол			
Мужской	104/200 (52 %)	102/200 (51 %)	118/200 (59 %)
Женский	40/72 (56 %)	44/72 (61 %)	45/72 (63 %)
Расовая принадлежность			
Европеоидная раса	90/185 (49 %)	92/185 (50 %)	103/185 (56 %)
Негроидная раса или афроамериканцы / прочие	54/87 (62 %)	54/87 (62 %)	60/87 (69 %)
Возраст (лет)			
<50	81/162 (50 %)	81/162 (50 %)	96/162 (59 %)
≥50	63/110 (57 %)	65/110 (59 %)	67/110 (61 %)

N = количество пациентов в рандомизированной когорте.

ОФТ = оптимизированная фоновая терапия; DRV = Дарунавир; DTG = Долутегравир.

* Включает пациентов, которые не начинали ОФТ, были ошибочно распределены в рандомизированную когорту или на момент скрининга имели в доступе один или несколько активных антиретровирусных препаратов, но не принимали их в рамках первичной ОФТ.

В рандомизированной когорте вирусная нагрузка РНК ВИЧ-1 <200 копий/мл была достигнута у 68 %, 69 % и 64 % пациентов на 24-й, 48-й и 96-й неделе соответственно. В этих временных точках доля пациентов с вирусной нагрузкой РНК ВИЧ-1 <400 копий/мл составляла 75 %, 70 % и 64 % соответственно (популяция ИТТ-Е, алгоритм одномоментного анализа). Среднее изменение числа Т-клеток CD4⁺ по сравнению с исходным уровнем продолжало увеличиваться с течением времени (т. е. 90 клеток/мм³ на 24-й неделе, 139 клеток/мм³ на 48-й неделе и 205 клеток/мм³ на 96-й неделе). На основании субанализа в рандомизированной когорте у пациентов с самым низким исходным числом Т-клеток CD4⁺ (<20 клеток/мм³) наблюдалось аналогичное увеличение числа клеток CD4⁺ с течением времени по сравнению с пациентами с более высоким исходным числом Т-клеток CD4⁺ (>50, >100, >200 клеток/мм³).

Таблица 11. Вирусологические исходы (концентрация РНК ВИЧ-1 <40 копий/мл) на 24-й, 48-й и 96-й неделе при лечении фостемсавиром (600 мг 2 раза в сутки) в сочетании с ОФТ (нерандомизированная когорта) в исследовании BRIGHTE (популяция ITT-E, алгоритм одномоментного анализа)

	Фостемсавир, 600 мг 2 раза в сутки		
	24-я неделя (N = 99)	48-я неделя (N = 99)	96-я неделя (N = 99)
РНК ВИЧ-1 <40 копий/мл	37 %	38 %	37 %
РНК ВИЧ-1 ≥40 копий/мл	55 %	53 %	43 %
Данные, полученные во временном окне, не соответствуют критерию <40 копий/мл	44 %	33 %	15 %
Прекращение терапии в связи с неэффективностью	0 %	2 %	3 %
Прекращение терапии по другим причинам при отсутствии супрессии	2 %	3 %	6 %
Изменение режима АРТ	8 %	14 %	19 %
Отсутствие вирусологических данных	8 %	9 %	19 %
Причины:			
Прекращение исследования / применения исследуемого препарата по причине нежелательной реакции или смерти	4 %	7 %	14 %
Прекращение исследования / применения исследуемого препарата по другим причинам	0 %	2 %	4 %
Данные во временном окне отсутствуют, но участие в исследовании продолжается	4 %	0 %	1 %

В нерандомизированной когорте (пациенты, для которых на момент скрининга не были доступны полностью активные зарегистрированные антиретровирусные препараты) доля пациентов с РНК ВИЧ-1 <200 копий/мл составляла 42 %, 43 % и 39 %, а доля пациентов с РНК ВИЧ-1 <400 копий/мл составляла 44 %, 44 % и 40 % на 24-й, 48-й и 96-й неделе соответственно (ITT-E, алгоритм одномоментного анализа). Среднее изменение числа клеток CD4+ по сравнению с исходным уровнем увеличивалось с течением времени: 41 клетка/мм³ на 24-й неделе, 64 клетки/мм³ на 48-й неделе и 119 клеток/мм³ на 96-й неделе.

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетика темсавира после приема фостемсавира сопоставима у здоровых добровольцев и инфицированных ВИЧ-1 пациентов. У инфицированных ВИЧ-1 пациентов межсубъектная вариабельность для $C_{\max}$ и AUC темсавира в плазме крови составляла от 20,5 до 63 %, а для C_t — от 20 до 165 %. Межсубъектная вариабельность клиренса при приеме внутрь и объема распределения в центральном компартменте при приеме внутрь была оценена в анализе популяционной фармакокинетики у здоровых добровольцев из выбранных исследований I фазы и у инфицированных ВИЧ-1 пациентов и составила 43 % и 48 % соответственно.

Абсорбция

Фостемсавир представляет собой пролекарственный препарат, который метаболизируется до темсавира щелочной фосфатазой в просвете тонкого кишечника и обычно не обнаруживается

в плазме крови после приема внутрь. Активная форма — темсавир — легко всасывается, и среднее время достижения максимальной концентрации в плазме крови ($T_{\max}$) составляет 2 часа после приема препарата (натошак). Темсавир всасывается в тонком кишечнике и слепой кишке/проксимальном отделе восходящей ободочной кишки.

Фармакокинетические параметры после многократного приема внутрь фостемсавира в дозе 600 мг 2 раза в сутки у инфицированных ВИЧ-1 взрослых пациентов представлены в Таблице 12.

Таблица 12. Фармакокинетические параметры темсавира после многократного приема внутрь фостемсавира в дозе 600 мг 2 раза в сутки

Фармакокинетические параметры	Среднее геометрическое (CV%) ^a
$C_{\max}$ (мкг/мл)	1,77 (39,9)
AUC (мкг×ч/мл)	12,90 (46,4)
C_{12} (мкг/мл)	0,478 (81,5)

а. На основании анализа популяционной фармакокинетики, при приеме с пищей или без нее, в комбинации с другими антиретровирусными препаратами.

CV = коэффициент вариации.

Абсолютная биодоступность темсавира после приема внутрь однократной дозы 600 мг фостемсавира составила 26,9 %.

Влияние приема пищи

Биодоступность темсавира (AUC) не зависела от стандартного приема пищи (приблизительно 423 ккал, 36 % жира), но увеличивалась на 81 % при приеме пищи с высоким содержанием жиров (приблизительно 985 ккал, 60 % жира). Данные изменения не считаются клинически значимыми. Независимо от калорийности и содержания жира, прием пищи не оказывал влияние на $C_{\max}$ темсавира в плазме крови.

Распределение

Согласно данным, полученным *in vivo*, темсавир примерно на 88 % связывается с белками плазмы крови человека. Человеческий сывороточный альбумин вносит основной вклад в связывание темсавира с белками плазмы крови у человека. Объем распределения темсавира в равновесном состоянии после внутривенного введения оценивается в 29,5 л. Отношение $C_{\max}$ общего углерода с радиоактивной меткой в крови к его $C_{\max}$ в плазме крови составляло приблизительно 0,74, что указывает на минимальную связь темсавира или его метаболитов с эритроцитами. Свободная фракция темсавира в плазме крови составляла приблизительно от 12 до 18 % у здоровых добровольцев, 23 % у пациентов с тяжелым нарушением функции печени, 19 % у пациентов с тяжелым нарушением функции почек и 12 % у пациентов, инфицированных ВИЧ-1.

Биотрансформация

In vivo темсавир метаболизируется главным образом посредством гидролиза эстеразой (36,1 % полученной дозы), а также CYP3A4-опосредованным окислительным путем (21,2 % полученной дозы). Другие метаболиты, не связанные с CYP3A4, составляют 7,2 % полученной дозы. Глюкуронизация является второстепенным метаболическим путем (<1 % полученной дозы).

Темсавир подвергается интенсивному метаболизму, поэтому только 3 % от полученной дозы выводится с мочой и через кишечник. Темсавир подвергается биотрансформации с образованием двух преобладающих циркулирующих неактивных метаболитов — BMS-646915 (продукт гидролиза) и BMS-930644 (продукт N-деалкилирования).

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

На основании данных, полученных *in vitro*, и клинических данных о лекарственном взаимодействии, при одновременном применении фостемсавира с субстратами CYP, уридиндифосфат-глюкуронозилтрансферазами (UGT), P-gp, белком множественной лекарственной резистентности (MRP)2, экспортирующей помпой желчных кислот (BSEP), полипептидом, котранспортирующим таурохолат натрия (NTCP), OAT1, OAT3, переносчиками органических катионов (OCT)1 и OCT2 существенные взаимодействия не ожидаются. На основании данных, полученных *in vitro*, темсавир и два его метаболита (BMS-646915 и BMS-930644) ингибировали белок формирования множественной лекарственной резистентности и выведения токсинов (MATE)1/2K; маловероятно, что это взаимодействие будет иметь клиническое значение.

Элиминация

Конечный период полувыведения темсавира составляет около 11 ч. Клиренс темсавира в плазме крови после внутривенного введения составлял 17,9 л/ч, а кажущийся клиренс после приема внутрь — 66,4 л/ч. После приема внутрь однократной дозы 300 мг ¹⁴C-меченного фостемсавира в исследовании баланса масс у человека 51 % и 33 % радиоактивности было выведено с мочой и через кишечник соответственно. На основании ограниченного сбора образцов желчи в этом исследовании (от 3 до 8 часов после введения препарата), желчный клиренс составлял 5 % от радиоактивной дозы, что позволяет предположить, что часть выведения через кишечник происходит за счет выведения с желчью.

Линейность (нелинейность)

После однократного и многократного приема таблеток фостемсавира с пролонгированным высвобождением у инфицированных ВИЧ-1 пациентов увеличение экспозиции темсавира в плазме крови ($C_{\max}$ и AUC) было пропорционально дозе или в небольшой степени сверхпропорционально дозе.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

Популяционный фармакокинетический анализ темсавира с использованием данных, полученных у взрослых пациентов, инфицированных ВИЧ-1, показал отсутствие клинически значимого влияния возраста на экспозицию темсавира.

Данные по фармакокинетике темсавира у пациентов в возрасте старше 65 лет ограничены. Пациенты пожилого возраста могут быть более подвержены удлинению интервала QT под воздействием применяемых лекарственных препаратов (см. раздел 4.4).

Почечная недостаточность

Влияние нарушения функции почек на экспозицию темсавира после однократного приема внутрь 600 мг фостемсавира оценивали в открытом исследовании с участием 30 взрослых пациентов с нормальной функцией почек, с нарушением функции почек легкой, средней и тяжелой степени, а также у пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью (ТХПН), находящихся на гемодиализе ($n = 6$ на группу). На основании данных о клиренсе креатинина (CL_{Cr}): $60 \leq CL_{Cr} \leq 89$ (легкая степень), $30 \leq CL_{Cr} < 60$ (средняя степень), $CL_{Cr} < 30$ мл/мин (тяжелая степень и ТХПН на гемодиализе), не наблюдалось клинически значимого влияния нарушения функции почек на параметры фармакокинетической экспозиции ($C_{\max}$ и AUC) темсавира (общего и несвязанного). Среднее содержание несвязанной фракции темсавира в группе с тяжелым нарушением функции почек было примерно на 58 % выше, чем в группе с нормальной функцией почек. Среднее увеличение $C_{\max}$ и AUC несвязанной фракции темсавира в плазме крови, прогнозируемое с

помощью регрессионной модели, составляло $\leq 15\%$, а для AUC $\leq 30\%$ в группах с нарушением функции почек легкой, средней и тяжелой степени. $C_{\max}$ связанной и несвязанной фракции была ниже порогового значения $C_{\max}$, соответствующего повышению примерно в 4,2 раза (7500 нг/мл), установленного на основании зависимости «экспозиция-ответ» темсавира. Темсавир не выводится при гемодиализе в значительной степени: примерно 12,3 % полученной дозы выводилось за время 4-часового гемодиализа. Гемодиализ, начатый через 4 часа после приема темсавира, сопровождался повышением общей $C_{\max}$ темсавира в плазме крови в среднем на 46 % и снижением AUC в среднем на 11 % по сравнению с фармакокинетикой без гемодиализа.

Печеночная недостаточность

Влияние нарушения функции печени на экспозицию темсавира после однократного приема 600 мг фостемсавира оценивали в открытом исследовании с участием 30 взрослых пациентов с нормальной функцией печени ($n = 12$), нарушением функции печени легкой (класс А по шкале Чайлд-Пью, $n = 6$), умеренной (класс В по шкале Чайлд-Пью, $n = 6$) и тяжелой (класс С по шкале Чайлд-Пью, $n = 6$) степени. У пациентов с нарушением функции печени от легкой до тяжелой степени отмечалось от 1,2- до 2,2-кратного повышения экспозиции как несвязанного, так и общего препарата в отношении $C_{\max}$ и AUC. Однако верхние границы двустороннего 90 % доверительного интервала для влияния нарушения функции печени на $C_{\max}$ общего и несвязанного темсавира в плазме крови были ниже порогового значения $C_{\max}$ примерно в 4,2 раза (7500 нг/мл), установленного на основании зависимости «экспозиция-ответ» темсавира (см. раздел 5.1 «Влияние на показатели электрокардиограммы»).

Пол

В популяционном фармакокинетическом анализе не было выявлено клинически значимое влияние пола на экспозицию темсавира. Из 764 пациентов, включенных в анализ, 216 (28 %) были женского пола.

Расовая принадлежность

В популяционном фармакокинетическом анализе не было выявлено клинически значимое влияние расовой принадлежности на экспозицию темсавира.

Дети

Фармакокинетика темсавира у детей младше 18 лет не изучалась.

5.3. Данные доклинической безопасности

Канцерогенез / мутагенез

В исследованиях *in vitro* с использованием бактерий и культуры клеток млекопитающих, а также в микроядерном тесте *in vivo* на крысах ни темсавир, ни фостемсавир не оказывали мутагенного или кластогенного воздействия. В долгосрочных исследованиях на мышах и крысах фостемсавир не оказывал канцерогенного воздействия после перорального введения через желудочный зонд в течение 26 и 100 недель соответственно.

Репродуктивная токсичность

У крыс при экспозиции темсавира, до 125 раз превышающей экспозицию у человека при применении в рекомендуемой клинической дозе (РКД), отсутствовало влияние на фертильность самцов, несмотря на тестикулярную и эпидидимальную токсичность. При экспозиции, в 186 раз превышающей экспозицию у человека при применении в РКД, влияние на фертильность самок и на ранний период беременности также отсутствовало. Хотя в отдельном исследовании распределения при пероральном введении ^{14}C -меченного

фостемсавира беременным самкам крыс было продемонстрировано эмбриофетальное воздействие, у этого вида животных не отмечалось влияние на эмбриофетальное развитие при экспозиции, до 200 раз превышающей экспозицию у человека при применении в РКД. У кроликов при экспозиции, до 30 раз превышающей экспозицию у человека при применении в РКД, воздействие на эмбриофетальное развитие также отсутствовало. У крыс при экспозиции, до 50 раз превышающей экспозицию у человека при применении в РКД, отсутствовало влияние на пренатальное и постнатальное развитие, включая достижение половой зрелости и усвоенную память у потомства. При экспозиции у самок, до 130 раз превышающей AUC у человека при применении в РКД, у потомства отмечалось снижение постнатальной выживаемости, вероятно, вследствие повышенной экспозиции темсавира посредством лактации. Темсавир присутствует в молоке крыс в период лактации и в крови детенышей крыс, подвергшихся его воздействию посредством лактации.

Токсичность при многократном введении

Фостемсавир оценивали в исследованиях токсичности при многократном введении у крыс (до 26 недель) и собак (до 39 недель). В исследованиях сердечно-сосудистой системы с использованием телеметрии было продемонстрировано, что как фостемсавир, так и темсавир приводили к минимальному удлинению интервала QT у собак (примерно на 8–18 мсек) при концентрации темсавира в плазме крови, более чем в 2 раза превышающей C_{max} при применении в РКД. Основные результаты включали токсичность в отношении семенников (дегенерация семенного эпителия, снижение подвижности сперматозоидов и морфологические изменения сперматозоидов), токсичность в отношении почек (снижение pH мочи, расширение почечных канальцев, увеличение массы почек и объема мочи), токсичность в отношении надпочечников (ангиэктазия, увеличение размера и массы железы) и токсичность в отношении печени (отложения желчных пигментов в канальцах печени и пигмента липофусцина в клетках Купфера). Эти отклонения наблюдались только у крыс (при системной экспозиции, в ≥ 30 раз превышающей экспозицию в клинической практике у человека при приеме в дозе 600 мг 2 раза в сутки, на основании AUC), за исключением токсичности в отношении печени, зарегистрированной у собак (при экспозиции, в ≥ 3 раза превышающей экспозицию у человека). Большинство этих явлений зависело от продолжительности применения препарата и было обратимо после прекращения применения препарата.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки

Гипролоза
Гипромеллоза (тип 2208)
Кремния диоксид коллоидный безводный
Магния стеарат

Пленочная оболочка

Опадрай® II 85F170022 бежевый:

Поливиниловый спирт
Титана диоксид
Полиэтиленгликоль (макрогол) 3350
Тальк
Краситель железа оксид желтый
Краситель железа оксид красный

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 60 таблеток помещают в непрозрачный белый флакон из полиэтилена высокой плотности (ПЭВП) с полипропиленовой крышкой с защитой от вскрытия детьми и с термозапечатываемой пленкой с покрытием из полиэтилена. По одному флакону вместе с листком-вкладышем в пачке картонной с контролем первого вскрытия.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Соединенное Королевство

«ВииВ Хелскер Великобритания Лимитед» / ViiV Healthcare UK Limited

Адрес: 79 Нью Оксфорд стрит, Лондон, WC1A 1DG, Соединенное Королевство / 79 New Oxford Street, London, WC1A 1DG, United Kingdom

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»

Адрес: 125167, г. Москва, Ленинградский пр-т, д. 37А, корпус 4, этаж 3, помещение XV, комната 1

Тел.: +7 495 777-89-00

Факс: +7 495 777-89-01

Жалобы на качество лекарственного препарата необходимо направлять на адрес электронной почты: oax81701@gsk.com

Сообщения о нежелательных реакциях необходимо направлять на адрес электронной почты: ru.safety@gsk.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(002715)-(РГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Рукобиа доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.