

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rukobia 600 mg depottabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver depottablet indeholder fostemsavirtromethamin svarende til 600 mg fostemsavir.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Depottablet

Beige, filmovertrukne, bikonvekse, ovale tabletter, ca. 19 mm lange, 10 mm brede og 8 mm tykke og præget med "SV 1V7" på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Rukobia er, i kombination med andre antiretrovirale lægemidler, indiceret til behandling af voksne med multiresistent hiv-1-infektion, for hvem det ikke på anden vis er muligt at sammensætte et supprimerende antiviralt regime (se pkt. 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administration

Rukobia skal ordineres af læger med erfaring i behandling af hiv-infektion.

Dosering

Den anbefalede dosis er 600 mg fostemsavir to gange dagligt.

Glemte doser

Hvis patienten glemmer en dosis fostemsavir, skal patienten tage den glemte dosis så snart, patienten kommer i tanke om det, medmindre det næsten er tid til næste dosis. I det tilfælde skal den glemte dosis springes over, og den næste dosis skal tages ifølge den normale plan. Patienten må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion eller patienter i hæmodialyse (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Fostemsavirs sikkerhed og virkning hos børn og unge i alderen under 18 år er endnu ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Administration

Oral anvendelse.

Fostemsavir kan tages med eller uden mad (se pkt. 5.2). Depottabletten skal sluges hel med vand; den må ikke tygges, knuses eller deles.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Samtidig administration med stærke CYP3A-inducere, herunder, men ikke begrænset til: carbamazepin, phenytoin, mitotan, enzalutamid, rifampicin og perikon (se pkt. 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af antiretroviral behandling (ART) opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske infektioner, som kan forårsage alvorlige kliniske tilstande eller forværring af symptomer. Typisk er sådanne reaktioner observeret inden for de første få uger eller måneder efter påbegyndelsen af ART. Relevante eksempler omfatter cytomegalovirus retinitis, generaliserede og/eller fokale mykobakterielle infektioner og *Pneumocystis jirovecii* (tidligere *P. carinii*)-pneumoni. Alle inflammatoriske symptomer skal vurderes hurtigst muligt, og behandling påbegyndes efter behov. Autoimmune lidelser (såsom Graves' sygdom, autoimmun hepatitis, polymyositis og Guillain-Barré syndrom) er også rapporteret i forbindelse med immunreakivering. Tiden til udbrud er imidlertid mere variabel og kan indtræffe mange måneder efter initiering af behandling og kan i visse tilfælde præsentere sig på en atypisk måde.

QTc-forlængelse

En supratherapeutisk dosis (ved et C_{\max} cirka 4,2 gange den terapeutiske dosis) af fostemsavir er blevet påvist at kunne forlænge QTc-intervallet af elektrokardiogrammet signifikant (se pkt. 5.1). Fostemsavir skal anvendes med forsigtighed til patienter med forlængelse af QT-intervallet i anamnesen, når det administreres sammen med et lægemiddel med kendt risiko for Torsade de Pointes (f.eks. amiodaron, disopyramid, ibutilid, procainamid, quinidin eller sotalol) eller til patienter med relevant eksisterende hjertesygdom. Ældre patienter kan være mere følsomme over for lægemiddelinduceret forlængelse af QT-intervallet.

Patienter med samtidig infektion med hepatitis B- eller C-virus

Det anbefales at monitorere leverparametre hos patienter med samtidig infektion med hepatitis B og/eller C. Patienter med kronisk hepatitis B eller C, som behandles med antiretroviral kombinationsbehandling, har øget risiko for svære og potentielt letale leverbivirkninger. I tilfælde af samtidig antiviral behandling for hepatitis B eller C henvises også til den relevante produktinformation for de pågældende lægemidler.

Opportunistiske infektioner

Patienterne bør informeres om, at fostemsavir eller en hvilken som helst anden antiretroviral behandling ikke kurerer hiv-infektion, og at de stadig kan udvikle opportunistiske infektioner og andre komplikationer ved hiv-infektion. Derfor bør patienterne holdes under tæt klinisk overvågning af læger med erfaring i behandling af disse hiv-relaterede sygdomme.

Osteonekrose

Selvom ætiologien anses for at være multifaktoriel (herunder kortikosteroidforbrug, bisfosfonater, alkoholforbrug, svær immunosuppression, højere BMI), er der rapporteret tilfælde af osteonekrose hos patienter med fremskreden hiv-sygdom og/eller langvarig eksponering for antiretroviral kombinationsbehandling (CART). Patienterne bør rådes til at søge lægehjælp, hvis de oplever ømme og smertende led, stive led eller bevægelsesbesvær.

Begrænset omfang af antiviral aktivitet

In vitro data indikerer at den antivirale aktivitet af temsavir er begrænset til hiv-1 gruppe M stammer. Rukobia bør ikke anvendes til at behandle infektioner forårsaget af hiv-1 stammer udover gruppe M (se pkt. 5.1).

I hiv-1 gruppe M er der betydeligt reduceret antiviral aktivitet mod CRF01_AE-virus. Tilgængelige data indikerer, at denne subtype har en naturligt forekommende resistens over for temsavir (se pkt. 5.1). Det anbefales, at Rukobia ikke anvendes til behandling af infektioner forårsaget af hiv-1 gruppe M subtype CRF01_AE-stammer.

Interaktioner med andre lægemidler

Samtidig administration af fostemsavir og elbasvir/grazoprevir kan ikke anbefales, da øgede grazoprevirkoncentrationer kan øge risikoen for stigninger i ALAT (se pkt. 4.5).

Dosismodifikationer og/eller nøje titrering af dosis anbefales til visse statiner, der er substrater af OATP1B1/3 eller BCRP (rosuvastatin, atorvastatin, pitavastatin, simvastatin og fluvastatin) ved samtidig administration med fostemsavir (se pkt. 4.5).

Når fostemsavir blev administreret sammen med orale kontrceptiva, øgede temsavir koncentrationerne af ethinylestradiol. Doser af østrogenbaserede behandlinger, herunder orale kontrceptiva, bør ikke indeholde mere end 30 µg ethinylestradiol pr. dag hos patienter, som får fostemsavir (se pkt. 4.5). Derudover bør der udvises forsigtighed, særligt hos patienter med yderligere risikofaktorer for tromboemboliske hændelser.

Når fostemsavir administreres sammen med tenofoviralafenamid (TAF), forventes temsavir at øge plasmakoncentrationerne af TAF via hæmning af OATP1B1/3 og/eller BCRP. Den anbefalede dosis TAF er 10 mg, når det administreres sammen med fostemsavir (se pkt. 4.5).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Andre lægemidlers indvirkning på farmakokinetikken af temsavir

Temsavir er et substrat for P-glykoprotein (P-gp) og brystcancerresistensprotein (BCRP), men ikke for de organiske aniontransportere OATP1B1 eller OATP1B3. Dets biotransformation til to cirkulerende metabolitter, BMS-646915 og BMS-930644, medieres af henholdsvis uidentificerede esteraser (36,1 %) og af cytochrom P₄₅₀ (CYP)3A4-enzym (21,2 %).

Da fostemsavir blev administreret samtidig med den stærke CYP3A-inducer rifampicin, blev der observeret en signifikant reduktion i temsavirkoncentrationerne i plasma. Der kan forekomme

signifikante fald i temsavirkoncentrationer i plasma, når fostemsavir administreres samtidig med andre stærke CYP3A-inducere, hvilket kan medføre tab af virologisk respons (se pkt. 4.3).

Fostemsavir kan administreres samtidig med stærke CYP3A4-, BCRP- og/eller P-gp-hæmmere (f.eks. clarithromycin, itraconazol, posaconazol og voriconazol) uden dosisjustering på baggrund af resultaterne af kliniske lægemiddelinteraktionsstudier med cobicistat og ritonavir.

Temsavirs indvirkning på farmakokinetikken af andre lægemidler

Temsavir hæmmede OATP1B1 og OATP1B3 (IC_{50} = henholdsvis 32 og 16 μ m) *in vitro*. Derudover hæmmede temsavir og dets to metabolitter (BMS-646915 og BMS-930644) BCRP (IC_{50} = henholdsvis 12, 35 og 3,5 til 6,3 μ m). På baggrund af disse data forventes temsavir at påvirke farmakokinetikken af aktive substanser, der er substrater for OATP1B1/3 eller BCRP (f.eks. rosuvastatin, atorvastatin, simvastatin, pitavastatin og fluvastatin). Derfor anbefales dosismodifikationer og/eller nøje titrering af dosis for visse statiner.

Interaktionstabel

Udvalgte lægemiddelinteraktioner præsenteres i tabel 1. Anbefalingerne er baseret enten på lægemiddelinteraktionsstudier eller forventede interaktioner på baggrund af den forventede størrelsesorden af interaktionen og potentialet for alvorlige bivirkninger eller tab af effekt. (Forkortelser: \uparrow = Stigning; \downarrow = fald; \leftrightarrow = ingen signifikant ændring; AUC = areal under koncentrations-tids-kurven; C_{max} = observeret maksimumkoncentration, $C\tau$ = koncentrationen ved slutningen af doseringsinterval; * = Anvendelse af sammenligning på tværs af studier med historiske farmakokinetiske data).

Tabel 1: Interaktioner

Samtidigt lægemiddel efter terapeutisk område	Indvirkning på koncentrationen af temsavir eller samtidigt lægemiddel	Anbefaling vedrørende samtidig administration
Antivirale midler mod hiv-1		
<i>Non-nukleosid revers transkriptasehæmmer</i>		
Efavirenz (EFV)	Temsavir \downarrow (induktion af CYP3A-enzymet) ¹	Denne interaktion er ikke undersøgt. Efavirenz forventes at reducere temsavirkoncentrationerne i plasma. Dosisjustering er ikke nødvendig.
Etravirin (ETR) uden boostede proteasehæmmere	Temsavir \downarrow AUC \downarrow 50 % C_{max} \downarrow 48 % $C\tau$ \downarrow 52 % (induktion af CYP3A-enzymet) ¹ ETR \leftrightarrow	Etravirin reducerede temsavirkoncentrationerne i plasma. Det er ikke nødvendigt at justere dosis for nogen af lægemidlerne.
Nevirapin (NVP)	Temsavir \downarrow (induktion af CYP3A-enzymet) ¹	Denne interaktion er ikke undersøgt. Nevirapin forventes at reducere temsavirkoncentrationerne i plasma. Dosisjustering er ikke nødvendig.
<i>Nukleosid revers transkriptasehæmmer</i>		
Tenofovirdisoproxil (TDF)	Temsavir \leftrightarrow AUC \leftrightarrow C_{max} \downarrow 1 % $C\tau$ \uparrow 13 % Tenofovir \uparrow	Det er ikke nødvendigt at justere dosis af nogen af lægemidlerne.

Samtidigt lægemiddel efter terapeutisk område	Indvirkning på koncentrationen af temsavir eller samtidigt lægemiddel	Anbefaling vedrørende samtidig administration
Antivirale midler mod hiv-1		
	AUC ↑ 19 % C _{max} ↑ 18 % C _τ ↑ 28 %	
Tenofoviralfenamid (TAF)	TAF ↑ (hæmning af OATP1B1/3 og/eller BCRP)	Denne interaktion er ikke undersøgt. Temsavir forventes at øge koncentrationerne af tenofoviralfenamid i plasma. Den anbefalede dosis af TAF er 10 mg ved samtidig administration af fostemsavir.
<i>Proteasehæmmer</i>		
Atazanavir (ATV)/ritonavir (RTV)	Temsavir ↑ AUC ↑ 54 % C _{max} ↑ 68 % C _τ ↑ 57 % (hæmning af CYP3A-enzymet og P-gp) ¹ ATV ↔ RTV ↔	Atazanavir/ritonavir øgede temsavirkoncentrationerne. Det er ikke nødvendigt at justere dosis af nogen af lægemidlerne.
Darunavir (DRV)/cobicistat	Temsavir ↑ AUC ↑ 97 % C _{max} ↑ 79 % C _τ ↑ 124 % (hæmning af CYP3A-enzymet, P-gp og/eller BCRP) ¹	Darunavir/cobicistat øgede temsavirkoncentrationerne i plasma. Dosisjustering er ikke nødvendig.
Darunavir (DRV)/ritonavir	Temsavir ↑ AUC ↑ 63 % C _{max} ↑ 52 % C _τ ↑ 88 % (hæmning af CYP3A-enzymet og P-gp) ¹ DRV ↔ AUC ↓ 6 % C _{max} ↓ 2 % C _τ ↓ 5 % RTV ↔ AUC ↑ 15 % C _{max} ↔ C _τ ↑ 19 %	Darunavir/ritonavir øgede temsavirkoncentrationerne i plasma. Det er ikke nødvendigt at justere dosis for nogen af lægemidlerne ved samtidig administration.
Darunavir (DRV)/ritonavir + etravirin	Temsavir ↑ AUC ↑ 34 % C _{max} ↑ 53 % C _τ ↑ 33 % Darunavir ↓ AUC ↓ 6 % C _{max} ↓ 5 % C _τ ↓ 12 %	Samtidig administration af darunavir/ritonavir og etravirin øgede temsavirkoncentrationerne i plasma. Det er ikke nødvendigt at justere dosis for nogen af lægemidlerne ved samtidig administration.

Samtidigt lægemiddel efter terapeutisk område	Indvirkning på koncentrationen af temsavir eller samtidigt lægemiddel	Anbefaling vedrørende samtidig administration
Antivirale midler mod hiv-1		
	Ritonavir ↑ AUC ↑ 9 % C _{max} ↑ 14 % C _τ ↑ 7 % Etravirin ↔ AUC ↑ 28 % C _{max} ↑ 18 % C _τ ↑ 28 %	
<i>Farmakokinetisk fremmer</i>		
Cobicistat (COBI)	Temsavir ↑ AUC ↑ 93 % C _{max} ↑ 71 % C _τ ↑ 136 % (hæmning af CYP3A- enzymer, P-gp og/eller BCRP) ¹	Cobicistat øgede temsavirkoncentrationerne i plasma. Dosisjustering er ikke nødvendig.
Ritonavir	Temsavir ↑ AUC ↑ 45 % C _{max} ↑ 53 % C _τ ↑ 44 % (hæmning af CYP3A og P-gp) ¹ RTV ↔	Ritonavir øgede temsavirkoncentrationerne i plasma. Det er ikke nødvendigt at justere dosis af nogen af lægemidlerne.
<i>Andre</i>		
Maraviroc (MVC)	Temsavir ↔ C _{max} ↑ 13 % AUC ↑ 10 % C _τ ↓ 10 % MVC ↔ AUC ↑ 25 % C _{max} ↑ 1 % C _τ ↑ 37 %	Det er ikke nødvendigt at justere dosis af nogen af lægemidlerne.
Raltegravir (RAL)	Temsavir ↔* RAL ↔*	Det er ikke nødvendigt at justere dosis af nogen af lægemidlerne.
Andre lægemidler		
Buprenorfin/naloxon	Buprenorfin ↔ AUC ↑ 30 % C _{max} ↑ 24 % Norbuprenorfin ↔ AUC ↑ 39 % C _{max} ↑ 24 %	Dosisjustering er ikke nødvendig.
Methadon	Methadon ↔ R-methadon AUC ↑ 13 % C _{max} ↑ 15 %	Dosisjustering er ikke nødvendig.

Samtidigt lægemiddel efter terapeutisk område	Indvirkning på koncentrationen af temsavir eller samtidigt lægemiddel	Anbefaling vedrørende samtidig administration
Antivirale midler mod hiv-1		
	S-methadon AUC ↑ 15 % C _{max} ↑ 15 %	
H ₂ -receptorantagonister: Famotidin	Temsavir ↔ AUC ↑ 4 % C _{max} ↑ 1 % C _t ↓ 10 %	Det er ikke nødvendigt at justere dosis ved kombination med lægemidler, der øger gastrisk pH.
Orale kontræptiva: Ethinylestradiol (EE)	EE ↑ AUC ↑ 39 % C _{max} ↑ 40 % (hæmning af CYP- enzymmer og/eller BCRP) ¹	EE må ikke overskride 30 µg dagligt. Der bør udvises forsigtighed, særligt hos patienter med yderligere risikofaktorer for tromboemboliske hændelser (se pkt. 4.4).
Norethindronacetat (NE)	NE ↔ AUC ↑ 8 % C _{max} ↑ 8 %	Dosisjustering er ikke nødvendig
Rifabutin	Temsavir ↓ AUC ↓ 30 % C _{max} ↓ 27 % C _t ↓ 41 % (induktion af CYP3A- enzymmer) ¹	Rifabutin reducerede temsavirkoncentrationerne i plasma. Dosisjustering er ikke nødvendig.
Rifabutin + ritonavir	Temsavir ↑ AUC ↑ 66 % C _{max} ↑ 50 % C _t ↑ 158 %	Samtidig administration af rifabutin og ritonavir øgede temsavirkoncentrationerne i plasma. Dosisjustering er ikke nødvendig.
Rifampicin	Temsavir ↓ AUC ↓ 82 % C _{max} ↓ 76 % (induktion af CYP3A-enzymmer)	Samtidig administration af rifampicin kan medføre fald i virologisk respons over for fostemsavir på grund af signifikante fald i temsavirkoncentrationer i plasma forårsaget af kraftig CYP3A4-induktion. Derfor er samtidig anvendelse af fostemsavir og rifampicin kontraindiceret. Selvom det ikke er undersøgt, er samtidig brug af fostemsavir og andre stærke CYP3A4-inducere kontraindiceret (se pkt. 4.3).
HMG CO-A-reduktasehæmmere: Rosuvastatin Atorvastatin Pitavastatin Fluvastatin Simvastatin	Rosuvastatin ↑ AUC ↑ 69 % C _{max} ↑ 78 % (hæmning af OATP1B1/ 3 og/eller BCRP)	Samtidig administration af fostemsavir øger rosuvastatinkoncentrationerne i plasma forårsaget af OATP1B1/3 og/eller BCRP-hæmning forårsaget af temsavir. Derfor skal den lavest mulige startdosis af rosuvastatin anvendes med nøje monitorering. Selvom det ikke er undersøgt, anvendes den lavest mulige startdosis af andre

Samtidigt lægemiddel efter terapeutisk område	Indvirkning på koncentrationen af temsavir eller samtidigt lægemiddel	Anbefaling vedrørende samtidig administration
Antivirale midler mod hiv-1		
Pravastatin	Pravastatin ↑	statiner, der er substrater for OATP1B1/ 3 og/eller BCRP med nøje monitorering for HMG-CoA-reduktasehæmmerassocierede bivirkninger. Selvom det ikke er undersøgt, forventes der ingen klinisk relevante stigninger i plasmakoncentrationerne af pravastatin, da det ikke er et substrat for BCRP. Dosisjustering er ikke nødvendig.
Direkte virkende antivirale midler (HCV DAA'er) mod hepatitis C-virus: Elbasvir/Grazoprevir Sofosbuvir Ledipasvir Velpatasvir Voxilaprevir Ombitasvir Paritaprevir Dasabuvir Glecaprevir Pibrentasvir Daclatasvir	Grazoprevir ↑ (hæmning af OATP1B1/3) HCV-DAA ↑	Denne interaktion er ikke undersøgt. Temsavir kan øge grazoprevirkoncentrationerne i plasma i klinisk relevant grad på grund af OATP1B1/3-hæmning forårsaget af temsavir. Samtidig administration af fostemsavir og elbasvir/grazoprevir kan ikke anbefales, da øgede grazoprevirkoncentrationer kan øge risikoen for stigninger i ALAT. Selvom det ikke er undersøgt, kan temsavir øge koncentrationerne i plasma af andre HCV DAA'er. Dosisjustering er ikke nødvendig.

¹Potentiel(le) mekanisme(r) for lægemiddelinteraktioner

QT-forlængende lægemidler

Der foreligger ingen information om potentialet for en farmakodynamisk interaktion mellem fostemsavir og lægemidler, der forlænger QTc-intervallet på EKG. På baggrund af et studie med raske forsøgspersoner, hvori en supraterapeutisk dosis af fostemsavir forlængede QTc-intervallet, bør fostemsavir imidlertid anvendes med forsigtig ved samtidig administration med et lægemiddel med kendt risiko for Torsade de Pointes (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data (under 300 tilfælde af graviditet i studierne) for anvendelse af fostemsavir til gravide kvinder.

Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår reproduktionstoksicitet ved eksponeringsniveauer af temsavir i intervallet for den anbefalede

humane dosis (RHD) (se pkt. 5.3). Hos drægtige rotter krydser fostemsavir og/eller dets metabolitter placenta og fordeles til alt føtalt væv.

For en sikkerheds skyld bør Rukobia undgås under graviditeten.

Amning

Det anbefales, at hiv-inficerede kvinder undlader at amme deres spædbørn, så overførsel af hiv undgås.

Det er ukendt, om fostemsavir/temsavir udskilles i human mælk. De tilgængelige toksikokinetiske data fra diegivende rotter viser omfattende udskillelse af fostemsavir/temsavir i mælk (se pkt. 5.3).

Fertilitet

Der foreligger ingen data om fostemsavirs indvirkning på fertiliteten hos mænd eller kvinder. Dyreforsøg tyder ikke på, at fostemsavir har nogen indvirkning på mandlig eller kvindelig fertilitet i klinisk relevante doser (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Fostemsavir påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienterne bør informeres om, at der er rapporteret hovedpine, svimmelhed og døsighed under behandling med fostemsavir (se pkt. 4.8). Der skal tages hensyn til patientens kliniske status og fostemsavirs bivirkningsprofil ved vurdering af patientens evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Den mest alvorlige bivirkning var immunreaktiveringssyndrom (se pkt. 4.4) De mest almindeligt forekommende behandlingsrelaterede bivirkninger var diarré (24 %), hovedpine (17 %), kvalme (15 %), udslæt (12 %), abdominalsmerter (12 %) og opkastning (11 %).

Liste over bivirkninger i tabelform

Bivirkningerne, der er identificeret i kliniske studier, er anført i tabel 2 efter systemorganklasse, organklasse og hyppighed. Hyppighederne er defineret som meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$).

Tabel 2: Liste over bivirkninger i tabelform

Systemorganklasse	Hypighed ¹	Bivirkninger
Immunsystemet	Almindelig	Immunrekonstitutionsinflammatorisk syndrom ² (se pkt. 4.4)
Psykiske forstyrrelser	Almindelig	Insomni
Nervesystemet	Meget almindelig	Hovedpine
	Almindelig	Svimmelhed, døsigthed, dysgeusi
Hjerte	Almindelig	Elektrokardiogram med QT-forlængelse (se pkt. 4.4)
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Diarré, kvalme, abdominalsmerter ³ , opkastning
	Almindelig	Dyspepsi, flatulens
Lever og galdeveje	Almindelig	Stigning i transaminaser ⁴
Hud og subkutane væv	Meget almindelig	Udslæt ⁵
	Almindelig	Pruritus ⁶
Knogler, led, muskler og bindevæv	Almindelig	Myalgi
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig	Træthed
Undersøgelser	Almindelig	Forhøjet kreatinin i blodet, forhøjet kreatinfosfokinase i blodet

¹ Beregnet på baggrund af sikkerhedsdata fra 570 forsøgspersoner (n=370 fra fase III [BRIGHTE]-studiet efter 144 uger, og n=200 fra fase IIb-studiet med middelvarighed på 174 uger).

² Omfatter immunreaktiveringsrespons i centralnervesystemet og immunreaktiveringssyndrom.

³ Omfatter abdominalt ubehag, abdominalsmerter og øvre abdominalsmerter.

⁴ Omfatter stigninger i ALAT, ASAT, hepatiske enzymer og transaminaser.

⁵ Omfatter udslæt, erytematøst udslæt, generaliseret udslæt, makuløst udslæt, makulopapuløst udslæt, papuløst udslæt, pruritisk udslæt og vesikulært udslæt.

⁶ Omfatter pruritus og generaliseret pruritus.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Ændringer i laboratoriekemi

Der blev efter behandling med fostemsavir observeret stigninger i kreatinfosfokinase (CPK), som hovedsageligt var milde eller moderate. Disse ændringer blev sjældent forbundet med muskuloskeletale problemer og anses ikke for klinisk relevante.

Klinisk relevante stigninger i serumkreatinin er primært opstået hos patienter med identificerbare risikofaktorer for nedsat nyrefunktion, herunder eksisterende nyresygdom i anamnesen og/eller samtidig medicin, der er kendt for at medføre stigninger i kreatinin. Det er ikke fastslået, om der er en årsagssammenhæng mellem fostemsavir og stigninger i serumkreatinin.

Asymptomatiske stigninger i kreatinin, kreatinfosfokinase og leverenzymmer var hovedsageligt af grad 1 eller 2 og krævede ikke afbrydelse af behandlingen.

Der er observeret stigninger i direkte (konjugeret) bilirubin efter behandling med fostemsavir. Tilfælde, der var af klinisk signifikans, var ikke almindelige og var påvirket af tilstedeværelsen af interkurrente alvorlige komorbide hændelser, der ikke var relateret til dosering med studiemedicin (f.eks. sepsis, cholangiokarcinom eller andre komplikationer ved samtidig virusinfektion med hepatitis). I de resterende rapporter var stigninger i direkte bilirubin (uden klinisk gulsot) typisk

forbigående og opstod uden stigninger i levertransaminaser og forsvandt ved fortsat behandling med fostemsavir.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem** anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der findes ingen specifik behandling mod overdosering med fostemsavir. I tilfælde af en overdosering anbefales det, at patienten monitoreres for tegn eller symptomer på bivirkninger, og passende symptomatisk behandling gives. Almen understøttende behandling skal anvendes efter behov, herunder monitorering af vitale tegn samt observation af patientens kliniske status. Da temsavir i høj grad er bundet til plasmaproteiner, er det usandsynligt, at det vil kunne elimineres signifikant ved dialyse.

Yderligere behandling skal ske i henhold til, hvad der er klinisk indikation for, eller hvad de nationale giftlinjer/-centraler anbefaler, hvis tilgængelige.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antivirale midler til systemisk brug, andre antivirale midler, ATC-kode: J05AX29.

Virkningsmekanisme

Fostemsavir er et prodrug uden signifikant antiviral aktivitet, som hydrolyseres til den aktive del, temsavir, ved spaltning af en fosfonooxymethylgruppe *in vivo* (se pkt. 5.2). Temsavir binder sig direkte til gp120-underenheden i hiv-1-kappe-glykoprotein gp160 og hæmmer selektivt interaktionen mellem virus og den cellulære CD4-receptor, hvorved virusadgang til og infektion af værtsceller forhindres.

Farmakodynamisk virkning

Antiviral aktivitet i cellekultur

Temsavir udviste variabel aktivitet over hiv-1-undertyper. Temsavir IC₅₀-værdien varierede fra 0,01 til >2.000 nm mod kliniske isolater af undertyperne A, B, B', C, D, F, G og CRF01_AE i PBMC'er. Temsavir var ikke aktivt mod hiv-2. På grund af høje frekvenser af polymorfi for S375H (98 %) og S375M/M426L/M434I (100 %) er temsavir ikke aktivt mod gruppe O og gruppe N (se pkt. 4.4).

Mod et panel på 1337 kliniske isolater testet med PhenoSense Entry-assayet, var den gennemsnitlige IC₅₀-værdi på 1,73 nm (interval 0,018 til >5.000 nm). De testede isolater inkluderede undertype B (n=881), C (n=156), F1 (n=48), A (n=43), BF1 (n=29), BF (n=19), A1 (n=17) og CRF01_AE (n=5). Subtype CRF01_AE var forbundet med højere IC₅₀-værdier (5/5 isolater med temsavir IC₅₀-værdier >100 nm). CRF01_AE anses for naturligt resistent over for temsavir på baggrund af tilgængelige data på grund af forekomsten af polymorfi i position S375H og M475I (se nedenfor).

Antiviral aktivitet i kombination med andre antivirale midler

Ved test med temsavir *in vitro* blev der ikke observeret nogen antagonisme med abacavir, didanosin, emtricitabin, lamivudin, stavudin, tenofoviridisoproxil, zidovudin, efavirenz, nevirapin, atazanavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, enfuvirtid, maraviroc, ibalizumab, delavirdin, rilpivirin, darunavir, dolutegravir eller raltegravir. Derudover har antivirale midler uden iboende anti-hiv-aktivitet (entecavir, ribavirin) ingen tilsyneladende effekt på temsaviraktivitet.

Resistens in vitro

Seriell passage af laboratoriestammerne LAI, NL₄₋₃ eller Bal, i stigende koncentrationer af temsavir (TMR) over 14 til 49 dage, resulterede i gp120-substitutioner ved L116, A204, M426, M434 og M475. Fænotyper af rekombinante LAI-vira, der indeholder TMR-udvalgte substitutioner, blev undersøgt. Derudover blev fænotyper af vira med substitutioner ved position S375, der blev identificeret i prøver før behandling i kliniske studier af fostemsavir, evalueret. Fænotyperne af dem, der blev anset for klinisk relevante, er opstillet nedenfor (tabel 3).

Tabel 3: Fænotyper af rekombinante LAI-vira, der indeholder klinisk relevante gp120-substitutioner

Substitutioner	Gange ændring versus vildtype EC50	Frekvens i 2018 LANL-database %
Vildtype	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

Bemærk: Fænotypen af substitutioner ved L116 og A204 er blevet udelukket fra tabellen, da de ikke anses for klinisk relevante.

Temsavir forblev aktiv mod laboratorieafledte CD4-uafhængige vira.

Krydsresistens

Der var ingen evidens for krydsresistens over for repræsentative stoffer fra andre antiretrovirale (ARV) klasser. Temsavir opretholdt vild-type aktivitet mod vira, der er resistente over for INSTI'et raltegravir; NNRTI'erne rilpivirin og efavirenz; NRTI'erne abacavir, lamivudin, tenofovir, zidovudin og PI'erne atazanavir og darunavir. Derudover opretholdt abacavir, tenofovir, efavirenz, rilpivirin, atazanavir, darunavir og raltegravir aktivitet mod stedsspecifikke mutantvira med nedsat temsavirfølsomhed (S375M, M426L eller M426L plus M475I).

Der blev ikke observeret nogen krydsresistens mellem temsavir og maraviroc eller enfurtid. Temsavir var aktiv imod vira med resistens over for enfurtid. Nogle CCR5-tropisme, maraviroc-resistente, vira udviste nedsat følsomhed over for temsavir, der var dog ingen absolut korrelation imellem maraviroc-resistens og nedsat følsomhed over for temsavir. Maraviroc og enfurtid opretholdt aktivitet imod kliniske kapper fra fase IIa studiet (206267), som havde nedsat følsomhed over for temsavir og indeholdt S375H-, M426L- eller M426L- plus M475I-substitutioner.

Temsavir var aktiv imod adskillige ibalizumab-resistente vira. Ibalizumab opretholdt aktivitet imod stedsspecifikke mutantvira som havde nedsat følsomhed over for temsavir (S375M, M426L eller M426L plus M475I). HIV-1 gp120 E202 blev identificeret som en sjælden behandlingsopstået substitution i BRIGHTE, som kan reducere følsomheden over for temsavir og, afhængigt af kappens sekvenskontekst, kan resultere i nedsat følsomhed over for ibalizumab.

Virologisk respons på dag 8 efter genotype og fænotype i BRIGHTE

Virningen af gp120-resistensassocieret polymorfi (RAP'er) på respons på funktionel monoterapi med fostemsavir på dag 8 blev vurderet i fase III-studiet (BRIGHTE [205888]) for meget behandlingserfarne voksne forsøgspersoner. Forekomsten af gp120 RAP'er på hovedpunkterne S375, M426 eller M475 blev associeret med en lavere samlet nedgang i hiv-1-RNA og færre forsøgspersoner, der opnåede $>0,5 \log_{10}$ -fald i hiv-1-RNA sammenlignet med forsøgspersoner uden ændringer på disse steder (tabel 4).

Ændringen i følsomhed for temsavir i isolater fra forsøgspersonerne ved screening varierede synligt i intervallet fra 0,06 til 6,651. Virningen af screeningsfænotype af fostemsavir på respons på $>0,5 \log_{10}$ -fald på dag 8 blev vurderet i ITT-E-populationen (tabel 5). Derfor kan denne baselinevariabel ikke pålideligt forudsige effekten i den tilsigtede population, selvom der synes at være en tendens mod reduceret klinisk respons ved højere TMR IC₅₀-værdier.

Tabel 4: Virologisk responskategori på dag 8 (randomiseret kohorte) efter forekomst af gp120-resistensassocieret polymorfi (RAP'er) ved baseline – ITT-E-population

	n	Randomiseret kohorte FTR 600 mg 2 gange dagligt (N=203) n (%)			
		Responskategori ^a			Manglende ^b
		$>1,0 \log_{10}$	$>0,5$ til $\leq 1,0 \log_{10}$	$\leq 0,5 \log_{10}$	
n	203	93	38	64	8
Sekventeret	194				
Ingen gp120-RAP' (på prædefinerede steder)	106	54 (51)	25 (24)	24 (23)	3 (3)
Prædefinerede gp120-RAP'er (S375H/I/M/N/T, M426L, M434I, M475I)	88	36 (41)	12 (14)	37 (42)	3 (3)
S375	64	29 (45)	9 (14)	23 (36)	3 (5)
S375H/I/M/N/T	1	0	0	1 (100)	0
S375H	5	1 (20)	0	4 (80)	0
S375M	22	10 (45)	3 (14)	8 (36)	1 (5)
S375N					
M426L	22	7 (32)	3 (14)	12 (55)	0
M434I	9	5 (56)	0	4 (44)	0
M475I	1	0	0	1 (100)	0
1 gp120-RAP	80	31 (39)	12 (15)	34 (43)	3 (4)
2 gp120-RAP'er	8	5 (63)	0	3 (38)	0

	n	Randomiseret kohorte FTR 600 mg 2 gange dagligt (N=203) n (%)			Manglende ^b
		Responskategori ^a			
		>1,0 log ₁₀	>0,5 til ≤1,0 log ₁₀	≤0,5 log ₁₀	

a. Ændring i hiv-1-RNA (log₁₀ c/ml) fra dag 1 på dag 8, n (%)

b. Forsøgspersoner som tilhører dag 8 virologisk responskategori, der ikke kan evalueres på grund af manglende dag 1 eller dag 8 hiv-1-RNA, n (%)

Bemærk: S375Y var ikke inkluderet i listen over substitutioner, der blev prædefineret til analyse i fase III-studiet, selvom det efterfølgende blev identificeret som en ny polymorfisme og påvist at reducere TMR-følsomhed væsentligt i LAI-kappe in vitro.

RAP'er = Resistensassocierede polymorfier

Tabel 5: Virologisk responskategori på dag 8 (randomiseret kohorte) efter fænotype ved baseline – ITT-E-population

Temsavir IC ₅₀ gange ændringskategori ved baseline	Virologisk respons ved dag 8 (>0,5 log ₁₀ -fald i hiv-1-RNA fra dag 1 til dag 8) n=203
IC ₅₀ FC-værdi ikke rapporteret	5/9 (56 %)
0-3	96/138 (70 %)
>3-10	11/13 (85 %)
>10-200	12/23 (52 %)
>200	7/20 (35 %)

Antiviral aktivitet mod subtype AE

Inden for hiv-1 gruppe M viste temsavir en betydelig reduceret antiviral aktivitet mod subtype AE-isolater. Det anbefales ikke at anvende Rukobia til behandling af infektioner, der skyldes hiv-1 gruppe M subtype CRF01_AE-stammer. Genotype af subtype AE-vira identificerede polymorfi ved aminosyrepositionerne S375H og M475I i gp120, som er blevet associeret med nedsat følsomhed over for fostemsavir. Subtype AE er en dominerende subtype i Sydøstasien, men findes ikke hyppigt andre steder.

To af forsøgspersonerne i den randomiserede kohorte havde subtype AE virus ved screening. En forsøgsperson (EC₅₀ gange ændring > 4.747 og gp120 substitutioner ved S375H og M475I ved baseline) responderede ikke på fostemsavir dag 8. Den anden forsøgsperson (EC₅₀ gange ændring 298 og gp120 substitutioner ved S375H ved baseline) modtog placebo under funktionel monoterapi. Begge forsøgspersoner havde hiv-RNA <40 kopier/mL ved uge 96 under behandling med fostemsavir samt OBV der inkluderede dolutegravir.

Udvikling af resistens in vivo

Procentdelen af forsøgspersoner, som oplevede virologisk svigt til og med uge 96 analysen var 25 % (69/272) i den randomiserede kohorte (tabel 6). Samlet set havde 50 % (26/52) af viraene af evaluerbare forsøgspersoner med virologisk svigt i den randomiserede kohorte behandlingsrelaterede gp120-genotypiske substitutioner på 4 hovedpunkter (S375, M426, M434 og M475).

Den mediane temsavir EC₅₀ gange ændringsratio ved svigt i randomiserede evaluerbare isolater fra forsøgspersoner med relaterede gp120 substitutioner på positionerne 375, 426, 434, eller 475 (n=26) var 1,755 gange, sammenlignet med 3 gange for isolater uden relaterede gp120 substitutioner ved disse positioner (n=26).

Af de 25 evaluerbare forsøgspersoner i den randomiserede kohorte med virologisk svigt og fremkomst af substitutioner S375N og M426L og (mindre hyppigt) S375H/M, M434I og M475I havde 88 %

(22/25) temsavir IC₅₀ FC Ratio > 3 gange (FC Ration er temsavir IC₅₀ FC under behandling sammenlignet med *baseline*).

I alt havde 21/69 (30 %) af virusisolaterne fra patienter med virologisk svigt i den randomiserede kohorte genotypisk eller fænotypisk resistens over for mindst et lægemiddel i OBT ved screening og hos 48 % (31/64) af de virologiske svigt med post-*baseline*-data havde virusisolaterne udviklet resistens over for mindst et lægemiddel i OBT.

I den ikke-randomiserede kohorte blev der observeret virologiske svigt i 51 % (50/99) til og med uge 96 (tabel 6). Mens andelen af vira med gp120-resistensassocierede substitutioner ved screening var den samme hos patienter i den randomiserede og ikke-randomiserede kohorte, var andelen af virusisolater med udvikling af gp120-resistensassocierede substitutioner på tidspunktet for svigt højere blandt ikke-randomiserede patienter (75 % vs. 50 %). Median temsavir EC₅₀ gange ændring ved svigt hos ikke-randomiserede evaluerbare forsøgspersonisolater med udviklede substitutioner ved position 375, 426, 434 eller 475 (n = 33) var 4.216 gange og kunne sammenlignes med 402 gange for isolater uden substitutioner ved disse positioner (n = 11).

Af de 32 evaluerbare virologiske svigt i den ikke-randomiserede kohorte med udvikling af substitutioner S375N og M426L og (mindre hyppigt) S375H/M, M434I og M475I, 91 % (29/32) havde temsavir IC₅₀ FC Ratio > 3 gange.

Samlet set havde 45/50 (90 %) af vira hos patienter med virologisk svigt i den ikke-randomiserede kohorte genotypisk eller fænotypisk resistens over for mindst et lægemiddel i OBT ved screening og hos 55 % (27/49) af de virologiske svigt med post-*baseline*-data havde virusisolater udviklet resistens over for mindst et lægemiddel i OBT.

Tabel 6: Virologiske svigt i BRIGHTE-studiet

	Randomiseret kohorte i alt	Ikke-randomiseret kohorte i alt
Antal virologiske svigt	69/272 (25 %)	50/99 (51 %)
Virologiske svigt med tilgængelige gp120-data ved <i>baseline</i>	68/272 (25 %)	48/99 (48 %)
Med <i>baseline</i> EN RAP'er	42/68 (62 %)	26/48 (54 %)
Virologiske svigt med post- <i>baseline</i> -gp120-data	52	44
Med enhver udvikling af EN RAS ^a	26/52 (50 %)	33/44 (75 %)
Med udvikling af 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 %)
Med EN RAS og med temsavir IC ₅₀ gange ændringsratio >3 gange ^{b,c}	22/52 (42 %)	29/44 (66 %)
Uden EN RAS og med temsavir IC ₅₀ gange ændringsratio >3 gange ^c	3/52 (6%)	2/44 (5%)

EN RAP'er = Kappe-resistensassocierede polymorfier; EN RAS = Kappe-resistensassocierede substitutioner.

a. Substitutioner ved position: S375, M426, M434, M475.

b. Substitutioner: S375H, S375M, S375N, M426L, M434I, M475I.

c. Temsavir IC₅₀ gange ændringsratio >3 gange ligger uden for den normale variation, som observeres i PhenoSense Entry-assayet.

Effekt på elektrokardiogram

I et randomiseret placebo- og aktivt kontrolleret, dobbeltblindet QT-overkrydsningsstudie fik 60 raske

forsøgspersoner oral administration af placebo, fostemsavir 1.200 mg én gang dagligt, fostemsavir 2.400 mg to gange dagligt og moxifloxacin 400 mg (aktiv kontrol) i tilfældig rækkefølge. Fostemsavir administreret som 1.200 mg én gang dagligt havde ingen klinisk betydningsfuld effekt på QTc-intervallet, da den maksimale gennemsnitlige tidsmæssigt afstemte (2-sidet 90 % øvre konfidensgrænse) placebojusterede QTc-ændring fra baseline baseret på Fridericias korrektionsmetode (QTcF) var 4,3 (6,3) millisekunder (under den klinisk vigtige tærskel på 10 millisekunder). Imidlertid blev fostemsavir administreret som 2.400 mg to gange dagligt i 7 dage forbundet med en klinisk betydningsfuld forlængelse af QTc-intervallet, da den maksimale gennemsnitlige tidsmæssigt afstemte (2-sidet 90 % øvre konfidensgrænse) placebojusterede ændring fra baseline i QTcF-intervallet var 11,2 (13,3) millisekunder. Steady-state-administration af fostemsavir 600 mg to gange dagligt medførte et gennemsnitligt C_{max} for fostemsavir, der var ca. 4,2 gange lavere end den fostemsavirkoncentration, der blev forudsagt at øge QTcF-intervallet med 10 millisekunder (se pkt. 4.4).

Klinisk virkning

Virningen af fostemsavir hos hiv-inficerede, meget behandlingserfarne voksne forsøgspersoner er baseret på data fra et delvist randomiseret, internationalt, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase III-studie BRIGHTE (205888), udført med 371 meget behandlingserfarne hiv-1-inficerede forsøgspersoner med multiklasseresistens. Alle forsøgspersoner skulle have en viral belastning, der var over eller lig med 400 kopier/ml, og ≤ 2 antiretrovirale (ARV) klasser resterende ved baseline på grund af resistens, intolerabilitet, kontraindikation eller andre sikkerhedsmæssige problemer.

Ved screening fik forsøgspersoner fra den randomiserede kohorte én, men ikke mere end to fuldt aktive og tilgængelige AVR'er, som kunne kombineres som del af et effektivt baggrundsregime. 272 forsøgspersoner fik enten blindet fostemsavir, 600 mg to gange dagligt (n=203), eller placebo (n=69), ud over deres igangværende svigtende regime til 8 dages funktionel monoterapi. Efter dag 8 fik randomiserede forsøgspersoner åben fostemsavir, 600 mg to gange dagligt, plus en optimeret baggrundsbehandling (OBT). Den randomiserede kohorte giver primær evidens for virningen af fostemsavir.

I den ikke-randomiserede kohorte blev 99 forsøgspersoner uden fuldt aktive, godkendte AVR'er ved screeningen, behandlet ublindt med fostemsavir, 600 mg to gange dagligt, plus OBT fra dag 1 og fremefter. Brug af et studielægemiddel/studielægemidler som en komponent af OBT var tilladt.

Tabel 7: Sammenfatning af demografiske karakteristika og baselinekarakteristika i BRIGHTE-studie-ITT-E population

	Randomiseret kohorte			Ikke-randomiseret kohorte FTR 600 mg 2 gange dagligt (N=99)	TOTAL (N=371)
	Placebo ^a (N=69)	FTR 600 mg 2 gange dagligt (N=203)	Total (N=272)		
Køn, n (%)					
Mand	57 (83)	143 (70)	200 (74)	89 (90)	289 (78)
Alder (år^b)					
Median	45,0	48,0	48,0	50,0	49,0
≥ 65 , n (%)	1(1)	9(4)	10 (4)	2 (2)	12 (3)
Race, n (%)					
Hvid	48 (70)	137 (67)	185 (68)	74 (75)	259 (70)
Baseline-hiv-1-RNA (log₁₀ c/ml)					
Median	4,6	4,7	4,7	4,3	4,6
Baseline-CD4+ (celler/mm³)					
Median	100,0	99,0	99,5	41,0	80,0
Baseline-CD4+ (celler/mm³), n (%)					
<20	17 (25)	55 (27)	72 (26)	40 (40)	112 (30)
<200	49 (71)	150 (73)	199 (72)	79 (79)	278 (75)

	Randomiseret kohorte			Ikke-randomiseret kohorte FTR 600 mg 2 gange dagligt (N=99)	TOTAL (N=371)
	Placebo ^a (N=69)	FTR 600 mg 2 gange dagligt (N=203)	Total (N=272)		
Aids-historik, n (%)^c					
Ja	61 (88)	170 (84)	231 (85)	89 (90)	320 (86)
Antal år behandlet for hiv-infektion, n (%)					
>15	40 (58)	142 (69)	182 (67)	80 (81)	262 (70)
Antal tidligere ART-regimer (inkl. igangværende svigtende regime) n (%)					
5 eller flere	57 (83)	169 (83)	226 (83)	90 (91)	316 (85)
Antal fuldt aktive midler i deres oprindelige 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)
Antal med historik med samtidig infektion med hepatitis B og/eller C					
n (%)	6 (9)	15 (7)	21 (8)	8 (9)	29 (8)

- Forsøgspersoner randomiseret til placebogruppen fik fostemsavir 600 mg 2 gange dagligt i den åbne fase.
- Alder anvendes, når den fulde fødselsdato ikke er oplyst.
- Historik med AIDS = Ja, hvis en forsøgsperson har Nadir CD4+-tal <200 celler/mm³, eller hvis svaret på "Har forsøgspersonen AIDS?" i Sygdomshistorik-CRF er Ja.
- N=15 (15 %) fik ibalizumab, som var et studielægemiddel i begyndelsen af BRIGHTE

Den primære endepunktsanalyse, baseret på det justerede gennemsnitlige fald i hiv-1-RNA fra dag 1 til dag 8 i den randomiserede kohorte, viste at fostemsavir var overlegent i forhold til placebo (hhv. 0,79 versus 0,17 log₁₀-fald; p<0,0001, Intent To Treat-eksponeret [ITT-E] population) (tabel 8).

Tabel 8: Plasma hiv-1-RNA-log₁₀ (kopier/ml) ændring fra dag 1 til dag 8 (randomiseret kohorte) i BRIGHTE-studie – ITT-E-population

Randomiseret behandling	n	Justeret middel ^a (95 % CI)	Forskel ^b (95 % CI)	p-værdi ^c
Placebo	69	-0,166 (-0,326, -0,007)	-	-
Fostemsavir 600 mg to gange dagligt	201 ^d	-0,791 (-0,885, -0,698)	-0,625 (-0,810, -0,441)	<0,0001

- Middeljustering i forhold til dag 1 log₁₀ hiv-1-RNA.
- Forskel: Fostemsavir – Placebo.
- Middelværdi af ændring af viral belastning fra baseline (Fostemsavir = Placebo).
Bemærk: p-værdi fra Levenes test af homogenitet af varians 0,2082.
- To forsøgspersoner (begge i fostemsavir-armen), som havde manglende dag 1 hiv-1-RNA-værdier, blev ikke inkluderet i analysen.

På dag 8 havde henholdsvis 65 % (131/203) og 46 % (93/203) af forsøgspersonerne en reduktion i viral belastning fra baseline $\geq 0,5$ log₁₀ c/ml og ≥ 1 log₁₀ c/ml i fostemsavirgruppen, sammenlignet med henholdsvis 19 % (13/69) og 10 % (7/69) af forsøgspersonerne i placebogruppen. I en subgruppeanalyse opnåede fostemsavir-behandlede randomiserede forsøgspersoner med baseline-hiv-1-RNA >1.000 c/ml en median nedgang i viral belastning på 1,02 log₁₀ c/ml på dag 8, sammenlignet med 0,00 log₁₀ c/ml nedgang i forsøgspersoner behandlet med blindet placebo.

Median ændring i hiv-1-RNA log₁₀ c/ml fra Dag 1 til Dag 8 af FTR funktionel monoterapi var lignende hos forsøgspersoner med subtype B- og ikke-B subtype virus (F1, BF1 og C). Der var et reduceret medianrespons på dag 8 observeret i subtyper A1 (n = 2) og AE (n = 1), men prøvestørrelsen var begrænset (tabel 9).

Tabel 9: Hiv-1 RNA (log₁₀ c/mL) ændring fra Dag 1 til Dag 8 af hiv subtype ved Baseline

Randomiseret Kohorte FTR 600 mg to gange dagligt (N=203)								
Plasma hiv-1 RNA (log ₁₀ kopier/mL) ændring fra Dag 1 til Dag 8								
Hiv subtype ved Baseline	n	Mean	SD	Median	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
Andre ^b	7	-0,787	1,0674	-1,082	-1,529	-0,034	-2,11	1,16

Note: FTR Monoterapi refererer til funktionel monoterapi hvor FTR er sat på baggrund af svigtende ARV-behandling.

- a. Antal af forsøgspersoner med tilgængelig data for både Dag 1 og Dag 8.
- b. Andre inkluderer (n): Ikke analysebare/ikke rapporterede (1), G (2); Rekombinant virus/blandinger (4).

Virologiske resultater efter ITT-E Snapshot-analyse i uge 24, 48 og 96 er vist i tabel 10 og 11 for henholdsvis den randomiserede og ikke-randomiserede kohorte.

Tabel 10: Virologiske resultater (hiv-1-RNA <40 kopier/ml) i uge 24, 48 og 96 med fostemsavir (600 mg to gange dagligt) plus optimeret baggrundsbehandling (randomiseret kohorte) i BRIGHTE-studiet (ITT-E-population, Snapshot-algoritme)

	Fostemsavir 600 mg to gange dagligt		
	Uge 24 (N = 272)	Uge 48 (N = 272)	Uge 96 (N = 272)
Hiv-1-RNA <40 kopier/ml	53 %	54 %	60 %
Hiv-1-RNA ≥40 kopier/ml	40 %	38 %	30 %
Data i vindue ikke <40 kopier/ml	32 %	26 %	12 %
Seponeret pga. manglende effekt	<1 %	2 %	4 %
Seponeret af andre årsager, mens de ikke var supprimerede	1 %	3 %	6 %
Ændring i ART-regime	6 %	7 %	8 %
Ingen virologiske data	7 %	8 %	10 %
Årsager			
Trukket ud af studiet/lægemedel seponeret pga. bivirkning eller dødsfald	4 %	5 %	6 %
Trukket ud af studiet/lægemedel seponeret af andre årsager	2 %	3 %	3 %
Manglende data i vinduets forløb, men fortsatte i studiet	1 %	<1 %	2 %
Hiv-1-RNA <40 kopier/ml fordelt efter kovariater ved baseline n/N (%)			
Viral belastning i plasma ved baseline (kopier/ml)			
<100.000	116/192 (60 %)	118/192 (61 %)	124/192 (65 %)
≥100.000	28/80 (35 %)	28/80 (35 %)	39/80 (49 %)
Baseline-CD4+ (celler/ mm³)			
<20	23/72 (32 %)	25/72 (35 %)	33/72 (46 %)
20 til <50	12/25 (48 %)	12/25 (48 %)	14/25 (56 %)
50 til <200	59/102 (58 %)	5/102 (58 %)	62/102 (61 %)
≥200	50/73 (68 %)	50/73 (68 %)	54/73(74 %)
Antal fuldt aktive og tilgængelige antiretrovirale (ARV) klasser i initial 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 %)
Respons ved DTG som en komponent i OBT			
DTG	129/229 (56 %)	127/229 (55 %)	146/229 (64 %)
DTG (en gang dagligt)	35/58 (60 %)	34/58 (59 %)	40/58 (69 %)
DTG (to gange dagligt)	94/171 (55 %)	93/171 (54 %)	106/171 (62 %)
Ingen DTG	15/43 (35 %)	19/43 (44 %)	17/43 (40 %)
Respons ved DTG og DRV som en komponent i OBT			
DTG og DRV	68/117 (58 %)	60/117 (51 %)	75/117 (64 %)
Med DTG, uden DRV	61/112 (54 %)	67/112 (60 %)	71/112 (63 %)
Uden DTG, med DRV	5/17 (29 %)	8/17 (47 %)	8/17 (47 %)
Uden DTG, uden DRV	10/26 (38 %)	11/26 (42 %)	9/26 (35 %)
Køn			
Mand	104/200 (52 %)	102/200 (51 %)	118/200 (59 %)
Kvinde	40/72 (56 %)	44/72 (61 %)	45/72 (63 %)
Race			
Hvid	90/185 (49 %)	92/185 (50 %)	103/185 (56 %)
Sort eller afrikansk amerikaner/andre	54/87 (62 %)	54/87 (62 %)	60/87 (69 %)

	Fostemsavir 600 mg to gange dagligt		
	Uge 24 (N = 272)	Uge 48 (N = 272)	Uge 96 (N = 272)
Alder (år)			
<50	81/162 (50 %)	81/162 (50 %)	96/162 (59 %)
≥50	63/110 (57 %)	65/110 (59 %)	67/110 (61 %)

N = Antal forsøgspersoner i den randomiserede kohorte.

OBT = Optimeret baggrundsbehandling; DRV = Darunavir; DTG = Dolutegravir

* Inkluderer forsøgspersoner, der aldrig initierede OBT, fejlagtigt blev tildelt den randomiserede kohorte eller havde én eller flere aktive ARV-midler tilgængelig ved screening, men ikke brugte disse som del af den initiale OBT.

I den randomiserede kohorte blev viral belastning <200 hiv-1-RNA kopier/ml opnået hos henholdsvis 68 %, 69 % og 64 % af forsøgspersonerne i uge 24, 48 og 96. På disse tidspunkter var andelen af forsøgspersoner med en viral belastning <400 hiv-1-RNA kopier/ml henholdsvis 75 %, 70 % og 64 % (ITT-E, Snapshot-algoritme). Middelændringer i CD4+ T-celle-tal fra baseline fortsatte med at stige over tid (dvs. 90 celler/mm³ i uge 24, 139 celler/mm³ i uge 48 og 205 celler/mm³ i uge 96). Baseret på en subanalyse i den randomiserede kohorte havde forsøgspersoner med det laveste baseline-CD4+ T-celle-tal (<20 celler/mm³) en lignende stigning i CD4+-tal over tid sammenlignet med forsøgspersoner med højere baseline-CD4+ T-celle-tal (>50, >100, >200 celler/mm³).

Tabel 11 Virologiske resultater (hiv-1-RNA <40 kopier/ml) i uge 24, 48 og 96 med fostemsavir (600 mg to gange dagligt) plus optimeret baggrundsbehandling (ikke-randomiseret kohorte) i BRIGHTE-studiet (ITT-E-population, Snapshot-algoritme)

	Fostemsavir 600 mg to gange dagligt		
	Uge 24 (N=99)	Uge 48 (N=99)	Uge 96 (N=99)
Hiv-1-RNA <40 kopier/ml	37 %	38 %	37 %
Hiv-1-RNA ≥40 kopier/ml	55 %	53 %	43 %
Data i vindue ikke <40 kopier/ml	44 %	33 %	15 %
Seponeret pga. manglende effekt	0 %	2 %	3 %
Seponeret af andre årsager, mens de ikke var supprimerede	2 %	3 %	6 %
Ændring i ART-regime	8 %	14 %	19 %
Ingen virologiske data	8 %	9 %	19 %
Årsager			
Trukket ud af studiet/lægemiddel seponeret pga. bivirkning eller dødsfald	4 %	7 %	14 %
Trukket ud af studiet/lægemiddel seponeret af andre årsager	0 %	2 %	4 %
Manglende data i vinduets forløb, men fortsatte i studiet	4 %	0 %	1 %

I den ikke-randomiserede kohorte (forsøgspersoner uden fuldt aktive og godkendte ARV'er tilgængelige ved screening) var andelen af forsøgspersoner med hiv-1-RNA <200 kopier/ml 42 %, 43 % og 39 %, og andelen af forsøgspersoner med hiv-1-RNA <400 kopier/ml var 44 %, 44 % og 40 % i henholdsvis uge 24, 48 og 96 (ITT-E, Snapshot-algoritme). Middelændringer i CD4+-celletal fra baseline steg over tid: 41 celler/mm³ i uge 24, 64 celler/mm³ i uge 48 og 119 celler/mm³ i uge 96.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Rukobia i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved hiv-infektion (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Temsavirs farmakokinetik efter administration af fostemsavir er omtrent den samme hos raske og hiv-1-inficerede personer. Hos hiv-1-inficerede forsøgspersoner varierede inter-individ-variabiliteten (% CV) i temsavir C_{max} og AUC i plasma fra 20,5 til 63 % og C_t fra 20 til 165 %. Inter-individ-variabiliteten i oral clearance og oralt centralt fordelingsvolumen estimeret fra farmakokinetisk populationsanalyse af raske forsøgspersoner fra udvalgte fase I-studier og hiv-1-inficerede patienter var henholdsvis 43 % og 48 %.

Absorption

Fostemsavir er et prodrug, der metaboliseres til temsavir via alkalisk fosfatase ved tyndtarmens luminale overflade og kan generelt ikke detekteres i plasma efter oral administration. Den aktive del, temsavir, absorberes nemt med mediantiden til maksimal plasmakoncentration (T_{max}) 2 timer efter dosis (fastende). Temsavir absorberes over tyndtarmen og caecum/proksimal øvre tyktarm.

Farmakokinetiske parametre efter multiple orale doser af fostemsavir 600 mg to gange dagligt til hiv-1-inficerede, voksne forsøgspersoner kan ses i tabel 12.

Tabel 12: Farmakokinetiske parametre efter multiple orale doser af temsavir efter oral administration af fostemsavir 600 mg to gange dagligt

Farmakokinetiske parametre	Geometrisk gennemsnit (CV %) ^a
C_{max} (µg/ml)	1,77 (39,9)
AUC (µg x time/ml)	12,90 /(46,4)
C12 (µg/ml)	0,478 (81,5)

a. Baseret på farmakokinetiske populationsanalyser med eller uden mad, i kombination med andre antiretrovirale lægemidler.

CV = Variationskoefficient.

Den absolutte biotilgængelighed for temsavir var 26,9 % efter oral administration af en enkelt 600 mg dosis af fostemsavir.

Indvirkningen af fødevarer

Temsavirs biotilgængelighed (AUC) blev ikke påvirket af et standardmåltid (ca. 423 kcal, 36 % fedt), men steg med 81 % hvis givet med et måltid med højt fedtindhold (ca. 985 kcal, 60 % fedt) og anses ikke for klinisk signifikant. Uanset kalorie- og fedtindhold havde fødevarer ingen indflydelse på temsavir C_{max} i plasma.

Fordeling

Temsavir er ca. 88 % bundet til humane plasmaproteiner baseret på *in vivo*-data. Humant serumalbumin er den væsentligste årsag til plasmaproteinbinding af temsavir hos mennesker. Temsavirs fordelingsvolumen ved steady state (V_{ss}) efter intravenøs administration er estimeret til 29,5 l. Blod-plasma totalt radioaktivt kulstof C_{max} -forholdet var ca. 0,74, hvilket indikerer minimal association mellem temsavir eller dets metabolitter, og røde blodlegemer. Den frie fraktion af temsavir i plasma var cirka 12 til 18 % hos raske frivillige, 23 % hos frivillige med svært nedsat leverfunktion, 19 % hos frivillige med svært nedsat nyrefunktion og 12 % hos hiv-1-inficerede patienter.

Biotransformation

In vivo metaboliseres temsavir primært via esterasehydrolyse (36,1 % af den administrerede dosis) og sekundært via den CYP3A4-medierede oxidative vej (21,2 % af den administrerede dosis). Andre

ikke-CYP3A4-metabolitter udgør 7,2 % af den administrerede dosis. Glukuronidering er en mindre metabolisk vej (<1 % af den administrerede dosis).

Temsavir metaboliseres i udstrakt grad, hvilket ligger til grund for, at kun 3 % af den administrerede dosis genfindes i human urin og fæces. Temsavir biotransformeres til to dominerende cirkulerende inaktive metabolitter, BMS-646915 (et produkt af hydrolyse) og BMS-930644 (et produkt af N-dealkylering).

Interaktioner

Der forventes ikke signifikante interaktioner, når fostemsavir administreres samtidig med substrater af CYP'er, uridindifosfatglucuronosyltransferaser (UGT'er), P-gp, multidrug-resistensprotein (MRP)2, galdesalteksportpumpe (BSEP), natriumtaurocholat co-transporterende polypeptid (NTCP), OAT1, OAT3, organiske kationtransportere (OCT)1 og OCT2 baseret på data fra in vitro- og klinisk lægemiddelinteraktion. På baggrund af in vitro-data hæmmede temsavir og dets to metabolitter (BMS-646915 og BMS-930644) multidrug- og toksinekstrusionsprotein (MATE)1/2K. Det er usandsynligt, at denne interaktion har klinisk signifikans.

Elimination

Temsavir har en terminal halveringstid på cirka 11 timer. Plasmaclearance af temsavir efter intravenøs administration var 17,9 l/time, og den tilsyneladende clearance (CL/F) efter oral administration var 66,4 l/time. Efter oral administration af en enkelt 300 mg dosis af ¹⁴C-mærket fostemsavir i et humant massebalancestudie blev henholdsvis 51 % og 33 % af radioaktiviteten genfundet i urin og fæces. På baggrund af begrænset galdeopsamling i dette studie (3 til 8 timer efter dosering) udgjorde biliær clearance 5 % af den radioaktive dosis, hvilket tyder på, at en fraktion af udskillelsen i fæces stammer fra biliær udskillelse.

Linearitet/non-linearitet

Efter enkelt og gentaget administration af fostemsavir depottabletter virkede stigningerne i temsavireksponering i plasma (C_{max} og AUC) dosisproportionale eller lidt større end dosisproportionale hos hiv-1-inficerede forsøgspersoner.

Særlige patientpopulationer

Pædiatrisk population

Farmakokinetikken for temsavir er ikke blevet vurderet hos børn og unge under 18 år.

Ældre

En farmakokinetisk populationsanalyse af temsavir, hvor der blev brugt data om hiv-1-inficerede voksne viste, at der ikke var nogen klinisk relevant betydning af alder på eksponeringen for temsavir.

Farmakokinetiske data for temsavir om anvendelse til personer over 65 år er begrænset. Ældre patienter kan være mere følsomme over for lægemiddelinduceret forlængelse af QT-intervallet (se pkt. 4.4).

Nedsat nyrefunktion

Indvirkningen af nedsat nyrefunktion på eksponeringen for temsavir efter en enkelt 600 mg dosis fostemsavir blev evalueret i et åbent studie med 30 voksne forsøgspersoner med normal nyrefunktion, let, moderat og svært nedsat nyrefunktion og forsøgspersoner med ESRD i hæmodialyse (n=6 pr. gruppe). Baseret på kreatinin clearance som følger: $60 \leq$ kreatinin clearance ≤ 89 (let), $30 \leq$ kreatinin clearance < 60 (moderat), kreatinin clearance < 30 (svær og ESRD i hæmodialyse) ml/min, var der ingen klinisk relevant indvirkning af nedsat nyrefunktion på farmakokinetiske eksponeringsparametre (C_{max} og AUC) af temsavir (totalt og ubundet). Median ubundet fraktion (f_u) TMR for gruppen med svært nedsat nyrefunktion var ca. 58 % højere sammenlignet med gruppen med normal nyrefunktion. Stigningerne i plasma TMR (ubundet fraktion) C_{max} og AUC, som blev forudsagt af

regressionsmodellen, var $\leq 15\%$ og for AUC $\leq 30\%$ for gruppen med let, moderat og svær nyreinsufficiens. C_{\max} (bundet og ubundet) var lavere end C_{\max} -tærsklen af en ca. 4,2 gange stigning (7 500 ng/ml), som blev fastslået på baggrund af temsavir-eksponeringsrespons. Temsavir blev ikke umiddelbart udskilt ved hæmodialyse; ca. 12,3 % af den administrerede dosis blev elimineret i løbet af hæmodialysesessionen på 4 timer. Hæmodialyse initieret 4 timer efter temsavirdosering blev forbundet med en gennemsnitligt 46 % stigning i total plasma C_{\max} for temsavir og en gennemsnitligt 11 % reduktion af AUC i forhold til farmakokinetikken uden for hæmodialyse.

Nedsat leverfunktion

Indvirkningen af nedsat leverfunktion på eksponeringen for temsavir efter en enkelt 600 mg dosis fostemsavir blev evalueret i et åbent studie med 30 voksne forsøgspersoner med normal (n=12), let (Child-Pugh-score A, n=6), moderat (Child-Pugh-score B, n=6) og svært (Child-Pugh-score C, n=6) nedsat leverfunktion. Hos patienter med let til svært nedsat leverfunktion lå den øgede eksponering for både ubundet og totalt C_{\max} og AUC i intervallet 1,2 til 2,2 gange. Imidlertid er de øvre grænser for det 2-sidede 90 % CI for indvirkningen af nedsat leverfunktion på totalt plasma og ubundet temsavir C_{\max} lavere end C_{\max} -tærsklen af en ca. 4,2 gange stigning (7 500 ng/ml), der er fastslået på baggrund af forholdet mellem eksponering og respons for temsavir (se pkt. 5.1 Effekt på elektrokardiogram).

Køn

Farmakokinetiske populationsanalyser indikerede ingen klinisk relevant effekt af køn på eksponeringen for temsavir. Ud af de 764 forsøgspersoner, der var inkluderet i analysen, var 216 (28 %) kvinder.

Race

Farmakokinetiske populationsanalyser indikerede ingen klinisk relevant effekt af race på eksponeringen for temsavir.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Karcinogenese og mutagenese

Hverken fostemsavir eller temsavir var mutagene eller klastogene i tests udført *in vitro* på bakterier og dyrkede pattedyrsceller eller i en mikronukleusanalyse udført *in vivo* hos rotter. Fostemsavir var ikke carcinogent i langtidsstudier hos mus og rotter efter oral tvangsfordring op til henholdsvis 26 og 100 uger.

Reproduktionstoksicitet

Hos rotter blev fertiliteten hos hanner ikke påvirket ved TMR-eksponeringer op til 125 gange den humane eksponering ved RHD på trods af testikulær og epididymal toksicitet. Fertiliteten hos hunner og den tidlige drægtighed blev heller ikke påvirket negativt ved eksponeringer op til 186 gange den humane eksponering ved RHD. Mens der blev påvist embryoføtal eksponering i et separat fordelingsstudie hos drægtige rotter med oral administration af ^{14}C -FTR, blev der ikke bemærket nogen effekt på den embryoføtale udvikling i denne art ved eksponeringer op til 200 gange den humane eksponering ved RHD. Hos kaniner blev den embryoføtale udvikling heller ikke påvirket negativt ved eksponeringer op til 30 gange den humane eksponering ved RHD. Prænatal og postnatal udvikling, herunder opnåelse af pubertet og indlæringshukommelse hos afkommet, blev ikke påvirket hos rotter ved eksponeringer op til 50 gange den humane eksponering ved RHD. Ved maternal eksponering op til 130 gange den humane eksponering ved RHD blev der i afkommet bemærket nedsat postnatal levedygtighed, sandsynligvis på grund af en øget laktationsrelateret eksponering for TMR. TMR er til stede i mælken hos diegivende rotter og i blodet hos de rotteunger, der er blevet eksponeret gennem diegivning.

Toksicitet efter gentagne doser

Fostemsavir er blevet vurderet i studier af toksicitet efter gentagne doser hos rotter (op til 26 uger) og hos hunde (op til 39 uger). Kardiovaskulære telemetristudier indikerede, at både FTR og TMR

forlængede QT-intervallet hos hunde minimalt (ca. 8 til 18 msek.) ved plasmakoncentrationer af TMR $>2x$ RHD C_{max} . De vigtigste fund var testikulær toksicitet (degenerering af seminiferøs epitel, fald i motilitet af sædceller og morfologiske forandringer af sædceller), nyretoksicitet (fald i urinens pH, tubulær dilatation af nyrene, øget nyrevægt og urinvolumen), binyretoksicitet (angiektasi, øget kirtelstørrelse og -vægt) og levertoksicitet (hepatiske, kanalikulære galdepigmentaflejringer og lipofuscinpigmentaflejringer i Kupffer-celler). Disse fund blev kun observeret hos rotter (ved systemiske eksponeringer ≥ 30 gange den 600 mg to gange daglige humane kliniske eksponering baseret på AUC), med undtagelse af levertoksicitet rapporteret hos hunde (ved eksponeringer flere gange ≥ 3). Størstedelen af disse indvirkninger var afhængige af varighed og reversible ved seponering af behandlingen.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Tabletterne

Hydroxypropylcellulose
Hypromellose
Silica, kolloid vandfri
Magnesiumstearat

Tabletovertræk

Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E171)
Macrogol 3350
Talcum
Gul jernoxid (E172)
Rød jernoxid (E172)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Hvide højdensitetspolyethylen-flasker (HDPE) med børnesikret lukke af polypropylen, der omfatter en polyethylenbelagt induktionsforsegling. Hver pakning består af én eller tre flasker, der hver indeholder 60 depottabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 4. februar 2021

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside. <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rukobia 600 mg depottabletter
fostemsavir

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver depottablet indeholder fostemsavirtromethamin svarende til 600 mg fostemsavir.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Depottablet
60 depottabletter

180 (3 flasker á 60) depottabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

rukobia

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

ETIKET TIL FLASKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rukobia 600 mg depottabletter
fostemsavir

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver depottablet indeholder fostemsavirtromethamin svarende til 600 mg fostemsavir.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 depottabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

ViiV Healthcare BV

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1518/001

EU/1/20/1518/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Rukobia 600 mg depottabletter fostemsavir

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Rukobia
3. Sådan skal du tage Rukobia
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Rukobia indeholder fostemsavir og er en type hiv lægemiddel (antiretroviral) kendt som en *fastgørelshæmmer* (*attachment inhibitor*, AI). Det virker ved at binde sig til virus og derefter blokere så den ikke kan komme ind i dine blodlegemer.

Rukobia bruges sammen med andre antiretrovirale lægemidler (*kombinationsbehandling*) til behandling af hiv-infektion hos voksne med begrænsede behandlingsmuligheder (andre antiretrovirale lægemidler er ikke tilstrækkeligt effektive eller ikke egnede).

Rukobia helbreder ikke hiv-infektion, men formindsker mængden af virus i kroppen og holder virus på et lavt niveau. Idet hiv reducerer antallet af CD4 celler i din krop, kan man ved at holde hiv på et lavt niveau også øge antallet af CD4-celler i dit blod. CD4-celler er en type hvide blodlegemer, der er vigtige for at hjælpe kroppen med at bekæmpe infektion.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Rukobia

Tag ikke Rukobia

- hvis du er **allergisk over for fostemsavir** eller et af de øvrige indholdsstoffer i Rukobia (angivet i punkt 6)
- hvis du tager nogen af følgende lægemidler:
 - **carbamazepin** eller **phenytoin** (som bruges til behandling af **epilepsi** og til at forebygge krampeanfald (anfald))
 - **mitotan** (til behandling af flere typer **kræft**)
 - **enzalutamid** (til behandling af **prostatakræft**)
 - **rifampicin** (til behandling af nogle **bakterieinfektioner**, såsom **tuberkulose**)

- lægemidler, som indeholder **perikon** (*Hypericum perforatum*) (et naturlægemiddel mod **depression**).

➔ **Hvis du tror, at noget af dette gælder for dig, må du ikke tage Rukobia**, før du har talt med lægen.

Advarsler og forsigtighedsregler

Tilstande, du skal være opmærksom på

Nogle personer, der tager lægemidler mod hiv-infektion, udvikler andre tilstande, der kan være alvorlige. Disse tilstande omfatter:

- infektioner og betændelse
 - ledsmerter, stive led og knogleproblemer
- Det er nødvendigt, at du kender de vigtige tegn og symptomer, du skal holde øje med, mens du tager Rukobia.

➔ Se punkt 4 i denne indlægsseddel.

Før du begynder at tage Rukobia, skal din læge vide

- om du har eller har haft et **problem med hjertet**, eller om du bemærker usædvanlige ændringer i hjerterytmen (for eksempel hvis hjertet slår for hurtigt eller for langsomt). Rukobia kan påvirke hjerterytmen.

- om du har eller har haft en **leversygdom**, herunder hepatitis B eller hepatitis C.

➔ **Kontakt lægen**, hvis dette gælder for dig. Du kan have brug for ekstra kontrol, herunder blodprøver, mens du tager din medicin.

Du har brug for regelmæssige blodprøver

Så længe du tager Rukobia, vil lægen sørge for regelmæssige blodprøver til måling af mængden af hiv i dit blod og for at kontrollere for bivirkninger. Du kan finde yderligere oplysninger om disse bivirkninger i **punkt 4** i denne indlægsseddel.

Hold dig i regelmæssig kontakt med din læge

Rukobia hjælper med at kontrollere din sygdom, men kan ikke kurere hiv-infektion. Du skal tage lægemidlet hver dag for at forhindre, at din sygdom forværres. Selvom Rukobia ikke kurerer hiv-infektion, kan du stadig udvikle andre infektioner og sygdomme, der er forbundet med hiv-infektion.

➔ **Du skal holde dig i kontakt med din læge, og du må ikke stoppe med at tage Rukobia** uden lægens vejledning.

Børn og unge

Rukobia er ikke anbefalet til personer under 18 år, da det ikke er undersøgt i denne aldersgruppe.

Brug af andre lægemidler sammen med Rukobia

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

Rukobia må ikke tages sammen med visse andre lægemidler

Du må ikke tage Rukobia, hvis du tager nogen af følgende lægemidler:

- **carbamazepin** eller **phenytoin** til behandling af **epilepsi** og til at forebygge krampeanfald
- **mitotan** til behandling af flere typer **kræft**
- **enzalutamid** til behandling af **prostatakræft**
- **rifampicin** til behandling af **nogle bakterieinfektioner**, såsom **tuberkulose**
- produkter, som indeholder **perikon** (*Hypericum perforatum*) (et naturlægemiddel mod **depression**).

Dette lægemiddel kan ikke anbefales sammen med Rukobia:

- elbasvir/grazoprevir til behandling af **hepatitis C-infektion**.

➔ **Fortæl lægen eller apotekspersonalet**, hvis du bliver behandlet med dette lægemiddel.

Nogle lægemidler kan påvirke virkningen af Rukobia

Eller de kan øge sandsynligheden for, at du får bivirkninger. Rukobia kan også påvirke virkningen af andre lægemidler.

Fortæl lægen, hvis du tager nogle af de lægemidler, der står på følgende liste:

- amiodaron, disopyramid, ibutilid, procainamid, quinidin eller sotalol, som bruges til behandling af **hjertelidelser**
- **statiner** (atorvastatin, fluvastatin, pitavastatin, rosuvastatin eller simvastatin), som bruges til at **nedsætte kolesterolniveauet**
- ethinylestradiol, der bruges som **prævention**.
- Tenofovir alafenamid, der bruges som et **antiviral**

➔ **Fortæl lægen eller apotekspersonalet**, hvis du tager nogle af disse lægemidler. Lægen kan beslutte at justere din dosis eller, at du har brug for flere kontroller.

Graviditet

Hvis du er **gravid**, har **mistanke om, at du er gravid**, eller **planlægger at blive gravid**, skal du **spørge din læge til råds, før du bruger Rukobia**. Din læge vil gennemgå fordelene og risikoen for dit barn med dig ved indtagelse af Rukobia under graviditeten.

Amning

Amning **anbefales ikke** hos kvinder, der er hiv-positive, da hiv-infektion kan overføres til barnet gennem modermælken.

Det vides ikke, om indholdsstofferne i Rukobia udskilles i modermælken og kan skade dit barn. Hvis du ammer eller påtænker at amme, bør du **drøfte det med lægen hurtigst muligt**.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Rukobia kan gøre dig svimmel og give dig andre bivirkninger, der gør dig mindre opmærksom.

Du må ikke føre motorkøretøj og betjene maskiner, medmindre du er sikker på, at du ikke er påvirket.

3. Sådan skal du tage Rukobia

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

- **Den anbefalede dosis** Rukobia er én 600 mg tablet to gange dagligt.
- **Rukobia skal sluges hel** med noget væske. **Du må ikke tygge, knuse eller dele tabletterne** - hvis du gør det, er der fare for at lægemidlet i så fald kan blive frigivet i kroppen for hurtigt.
- Du kan tage Rukobia **med eller uden mad**.

Hvis du har taget for meget Rukobia

Hvis du tager for mange Rukobia-tabletter, **skal du kontakte lægen eller apotekspersonalet**. Tag Rukobia-pakningen med, hvis det er muligt.

Hvis du har glemt at tage Rukobia

Skal du tage det så snart du husker det. Hvis det er tid til din næste dosis, skal du dog springe den glemte dosis over og gå tilbage til din normale tidsplan. **Du må ikke tage en dobbeltdosis** som erstatning for den glemte dosis. **Spørg lægen eller apotekspersonalet**, hvis du er i tvivl.

Hvis du holder op med at tage Rukobia

Du må ikke stoppe med at tage Rukobia uden at tale med lægen.

Du skal tage Rukobia så længe som lægen anbefaler det, så du kan kontrollere din hiv-infektion og forhindre, at sygdommen bliver værre. Du må ikke stoppe med at tage Rukobia, medmindre lægen foreskriver det.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. **Derfor er det meget vigtigt, at du taler med lægen om eventuelle ændringer i dit helbred.**

Symptomer på infektion og betændelse er almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

Personer med fremskreden hiv-infektion (AIDS) har et svagt immunsystem og har større sandsynlighed for at udvikle alvorlige infektioner (*opportunistiske infektioner*). Når disse personer begynder behandlingen, bliver immunsystemet stærkere, så kroppen begynder at bekæmpe infektioner.

Der kan udvikles symptomer på infektion og betændelse, som skyldes enten:

- gamle, skjulte infektioner, der blusser op igen, når kroppen bekæmper dem
- immunsystemet fejlagtigt angriber sundt kropsvæv (*autoimmune sygdomme*).

Der kan udvikles symptomer på autoimmune sygdomme flere måneder efter, du begynder at tage lægemidler til behandling af din hiv-infektion.

Symptomerne kan omfatte:

- **muskelsvaghed** og/eller **smertes**
- **ledsmerter** eller **hævelse**
- **svaghed**, der starter i hænder og fødder og bevæger sig op ad kroppen
- **hjerterbanken** eller **rysten**
- **overdreven rastløshed** og **bevægelse** (*hyperaktivitet*).

Hvis du får nogen symptomer på infektion og betændelse, eller hvis du bemærker nogen af ovennævnte symptomer:

- ➔ **Fortæl det straks til lægen.** Tag ikke andre lægemidler mod infektionen, uden at tale med lægen.

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- kvalme
- diarré
- opkastning
- mavesmerter (*abdominalsmertes*)
- hovedpine
- udslæt.
- ➔ **Tal med lægen**, hvis du får bivirkninger.

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos **op til 1 ud af 10 personer**):

- fordøjelsesbesvær (*dyspepsi*)
 - manglende energi (*træthed*)
 - forstyrrelse i hjerterytmen set i ECG test (*forlængelse af QT-interval*)
 - muskelsmerter (*myalgi*)
 - døsigthed (*somnolens*)
 - svimmelhed
 - smagsforstyrrelser (*dysgeusi*)
 - luft i maven
 - problemer med at sove (*insomni*)
 - kløe (*pruritus*).
- **Tal med lægen**, hvis du får bivirkninger.

Nogle bivirkninger kan muligvis kun ses i dine blodprøver og opstår måske ikke lige med det samme, når du begynder at tage Rukobia.

Almindelige bivirkninger, der kan ses i blodprøver, er:

- stigning af enzymer, der dannes i musklerne (*kreatinfosfokinase*, en indikator på muskelskade)
- stigning i *kreatinin*, en indikator på hvor godt dine nyrer virker.
- stigning af enzymer, der dannes i leveren (*transaminaser*, en indikator på leverskade).

Andre bivirkninger, der kan ses i blodprøver

Nogle personer har haft andre bivirkninger, men den præcise hyppighed er ikke kendt:

- stigning i *bilirubin* (et stof, der produceres af leveren) i blodet.

Ledsmerter, stive led og knogleproblemer

Nogle personer, der får kombinationsbehandling mod hiv-infektion, udvikler en tilstand, der kaldes *osteonekrose*. Med denne sygdom dør dele af knoglevævet på grund af nedsat blodtilførsel til knoglerne. Personer kan have større risiko for at få denne tilstand:

- hvis de har fået kombinationsbehandling i lang tid
- hvis de også tager en form for antiinflammatorisk (betændelsesdæmpende) lægemidler, der kaldes kortikosteroider
- hvis de drikker alkohol
- hvis deres immunforsvar er meget svækket
- hvis de er overvægtige.

Symptomerne på osteonekrose omfatter:

- stive led
- ømhed og smerter i leddene (særligt i hofter, knæ eller skuldre)
- bevægelsesbesvær.

Hvis du bemærker nogen af disse symptomer:

→ **Fortæl det til lægen.**

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Tag ikke Rukobia efter den udløbsdato, der står på æsken og beholderen efter EXP.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Rukobia indeholder:

- Aktivt stof: fostemsavir. Hver tablet indeholder fostemsavirtromethamin svarende til 600 mg fostemsavir.
- Øvrige indholdsstoffer: hydroxypropylcellulose, hypromellose, kolloid vandfri silica, magnesiumstearat, poly(vinylalkohol), titandioxid (E171), macrogol 3350, talcum, gul jernoxid (E172), rød jernoxid (E172).

Udseende og pakningsstørrelser

Rukobia 600 mg depottabletter er beige, ovale, bikonvekse tabletter, ca. 19 mm lange, 10 mm brede og 8 mm tykke, filmovertrukne og mærket med koden "SV 1V7" på den ene side.

Hver pakning består af én eller tre flasker, der hver indeholder 60 depottabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Nederland

ViiV Healthcare BV
Tel: + 31 (0)33 2081199

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

Portugal

VIIV HEALTHCARE, UNIPessoal, LDA
Tel: + 351 21 094 08 01
viiv.fi.pt@viivhealthcare.com

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

GlaxoSmithKline AB

Tηλ: + 357 80070017

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

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.