

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Rukobia 600 mg forðatöflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver forðatafla inniheldur fostemsavír trómetamín sem jafngildir 600 mg af fostemsavíri.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Forðatafla

Drapplitaðar, filmuhúðaðar, tvíkúptar sporöskjulaga töflur u.þ.b. 19 mm langar, 10 mm breiðar og 8 mm þykkar og merktar með „SV 1V7“ á annarri hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Rukobia ásamt öðrum retróveirulyfjum er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum með fjöllyfjaónæma HIV-1-sýkingu þegar önnur veirubælandi meðferð er ekki möguleg (sjá kafla 4.4 og 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Rukobia skal ávísað af læknum sem hafa reynslu af meðferð HIV-sýkinga.

Skammtar

Ráðlagður skammtur er 600 mg fostemsavír tvisvar á sólarhring.

Ef skammtur gleymist

Ef sjúklingur gleymir að taka fostemsavír á hann að taka skammtinn sem gleymdist um leið og hann man eftir því nema ef komið er nálægt næsta skammti. Ef svo er á að sleppa skammtinum sem gleymdist og taka næsta skammt samkvæmt venjulegri skammtaáætlun. Ekki á að taka tvöfaldan skammt til að bæta upp skammt sem gleymdist.

Aldraðir

Ekki þarf að aðlaga skammta (sjá kafla 4.4.og 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi eða sjúklingum í blóðskilun (sjá kafla 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun fostemsavírs hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Fostemsavír má taka með mat eða án (sjá kafla 5.2). Forðatöfluna á að gleypa heila með vatni og hana má ekki tyggja, mylja eða brjóta.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Samhliðanotkun öflugra CYP3A virkja þ.m.t. karbamazepín, fenýtóín, mítótan, enzalútamíð, rifampicín og jóhannesarjurt (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ónæmisendurvirkjunarheilkenni

Hjá HIV-smituðum sjúklingum með verulegan ónæmisbrest við upphaf retróveirumeðferðar getur komið fram bólgusvörun við einkennalausum tækifærissýkingum eða leifum þeirra og valdið alvarlegu klínísku ástandi eða versnun einkenna. Að jafnaði hefur slík svörun komið fram á fyrstu vikum eða mánuðum eftir að retróveirumeðferð er hafin. Dæmin sem um ræðir eru sjónubólga vegna cýtómegalóveiru, útbreiddar og/eða staðbundnar sýkingar af völdum mýcóbaktería og lungnabólga af völdum *Pneumocystis jiroveci* (áður *P. carinii*). Meta verður öll bólgueinkenni án tafar og hefja meðferð þegar þess þarf. Einnig hefur verið tilkynnt um sjálfsofnæmissjúkdóma (t.d. Graves-sjúkdóm, sjálfnáemislifrabólgu, fjölvöðvaþrota og Guillain-Barre-heilkenni) við ónæmisendurvirkjun en hins vegar er tími þar til einkenni koma fram breytilegur og geta þau komið fram mörgum mánuðum eftir að meðferð er hafin og stundum verið ódæmigerð.

Lenging QTc-bils

Sýnt hefur verið fram á að skammtur fostemsavírs sem er stærri en meðferðarskammtur (C_{max} u.þ.b. 4,2 faldur meðferðarskammtur) lengir QTc-bil hjartalínurits marktækt (sjá kafla 5.1). Gæta skal varúðar við notkun fostemsavírs hjá sjúklingum með sögu um lengingu QTc-bils þegar það er gefið samhliða lyfi sem þekkt er að valdi hættu á margbreytilegum sleglahraðtakti (torsade de pointes) (t.d. amiodarón, disópýramíð, íbútilíð, prókaínamíð, kínidín eða sótalól) eða hjá sjúklingum með hjartasjúkdóm sem skiptir máli. Aldraðir sjúklingar geta verið móttækilegri fyrir lengingu QT-bils af völdum lyfja.

Sjúklingar sem eru samtímis með lifrabólgu B eða C

Mælt er með að fylgjast með lifrarprófum hjá sjúklingum sem samtímis eru með lifrabólgu B og/eða C. Sjúklingar með langvinna lifrabólgu B eða C sem eru á samsettri retróveirumeðferð eru í aukinni hættu á að fá verulegar og hugsanlega lífshættulegar aukaverkanir á lifur. Ef um er að ræða samhliða meðferð með veirulyfjum við lifrabólgu B eða C skal einnig kynna sér viðeigandi upplýsingar um þau lyf.

Tækifærissýkingar

Benda á sjúklingum á að fostemsavír og önnur retróveirulyf lækna ekki HIV-sýkingu og að þeir geta eftir sem áður fengið tækifærissýkingar og aðra fylgikvilla HIV-sýkingar. Þess vegna eiga sjúklingar að vera undir nánu eftirliti lækna sem hafa reynslu af meðferð þessara sjúkdóma sem tengjast HIV.

Beindrep

Þrátt fyrir að orsökina sé talin margþætt (þ.m.t. notkun barkstera eða bífosfónata, áfengisneysla, öflug ónæmisbæling, hár líkamsþyngdarstuðull) hefur verið greint frá beindrepi hjá sjúklingum með langt genginn HIV-sjúkdóm og/eða sjúklingum sem hafa notað samsetta retróveirumeðferð í langan tíma. Sjúklingum skal ráðlagt að leita læknaaðstoðar ef þeir finna fyrir verkjum eða sársauka í liðum, stífleika í liðum eða eiga erfitt með hreyfingar.

Takmörkuð veirueyðandi virkni

In vitro upplýsingar benda til að veirueyðandi virkni temsavírs takmarkist við HIV-1 stofna í flokki M. Rukobia á ekki að nota við sýkingum vegna annarra HIV-1 stofna en í flokki M (sjá kafla 5.1).

Talsvert minni veirueyðandi virkni kom fram gagnvart CRF01_AE veiru innan stofna HIV-1 í flokki M. Fyrirliggjandi upplýsingar benda til að þessi undirgerð hafi náttúrubundið ónæmi gegn temsavíri (sjá kafla 5.1). Ráðið er frá því að Rukobia sé notað við sýkingum vegna undirgerða CRF01_AE stofna HIV-1 í flokki M.

Milliverkanir við önnur lyf

Samhliðanotkun fostemsavírs og elbasvírs/grazoprevírs er ekki ráðlögð þar sem aukin þéttni grazoprevírs getur aukið hættu á hækkuðum ALAT gildum (sjá kafla 4.5).

Ráðlagt er að breyta skömmtum og/eða títra skammta nákvæmlega með tilliti til tiltekinna statína sem eru hvarfefni OATP1B1/3 eða BCRP (rósuvasatín, atorvasatín, pitavastatín, simvastatín og flúvastatín) þegar slík lyf eru gefin samhliða fostemsavíri (sjá kafla 4.5).

Við samhliðanotkun fostemsavír og getnaðarvarnarlyfja til inntöku jók temsavír þéttni etínylestradíóls. Skammtar meðferða sem innihalda estrógen þ.m.t. getnaðarvarnarlyf til inntöku, eiga ekki að innihalda meira en 30 míkrogrömm af etínylestradíóli á sólarhring hjá sjúklingum sem nota fostemsavír (sjá kafla 4.5). Enn fremur er ráðlagt að gæta sérstakrar varúðar hjá sjúklingum með aðra áhættuþætti segareks.

Við samhliðanotkun fostemsavírs og tenófóvír alafenamíðs er gert ráð fyrir að temsavír auki plasmáþéttni tenófóvír alafenamíðs vegna hömlunar OATP1B1/3 og/eða BCRP. Ráðlagður skammtur tenófóvír alafenamíðs er 10 mg við samhliðanotkun fostemsavírs (sjá kafla 4.5).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif annarra lyfja á lyfjahvörf temsavírs

Temsavír er hvarfefni P-glúkópróteins (P-gp) og viðnámspróteins brjóstakrabbameins (BCRP) en ekki flutningspróteina lífrænna anjóna, OATP1B1 eða OATP1B3. Umbrot þess í tvö umbrotsefni í blóðrás, BMS-646915 sem verður fyrir tilstilli óþekktra esterasa (36,1%) og BMS-930644 fyrir tilstilli cýtókróm P₄₅₀ (CYP)3A4 ensímsins (21,2%).

Þegar fostemsavír var gefið samhliða rífampicíni sem er öflugur CYP3A virkir sást marktæk lækkun á plasmáþéttni temsavírs. Plasmáþéttni temsavírs getur einnig lækkað marktækt þegar fostemsavír er gefið samhliða öðrum öflugum CYP3A verkjum og getur leitt til minni veirusvörunar (sjá kafla 4.3).

Gefa má fostemsavír samhliða öflugum CYP3A4-, BCRP- og/eða P-gp hemlum (t.d. klaritrómýsín, itrakónazól, posakónazól og vorikónazól) án þess að aðlaga skammta í samræmi við niðurstöður klínískra rannsókna á milliverkunum við cóbísístat og ritónavír.

Áhrif temsavírs á lyfjahlörf annarra lyfja

In vitro hamláði temsavír OATP1B1 ($IC_{50} = 32 \mu M$) og OATP1B3 ($IC_{50} = 16 \mu M$). Auk þess hömluðu temsavír og umbrotsefni þess tvö (BMS-646915 og BMS-930644) BCRP ($IC_{50} = 12, 35$ og $3,5$ til $6,3 \mu M$). Á grundvelli þessara upplýsinga er gert ráð fyrir að temsavír hafi áhrif á lyfjahlörf virkra efna sem eru hvarfefni OATP1B1/3 eða BCRP (t.d. rósuvasatín, atorvasatín, simvasatín, pitavastatín og flúvasatín). Því er aðlögun skammta og/eða nákvæm titrun ráðlögð fyrir tiltekin statín.

Tafla yfir milliverkanir

Valdar milliverkanir eru sýndar í töflu 1. Ráðleggingarnar eru annaðhvort byggðar á rannsóknum á lyfjamilliverkunum eða spáð er fyrir um þær miðað við áætlað umfang milliverkunar og möguleika á alvarlegum aukaverkunum eða minnkaðri verkun. (Skammstafanir: ↑ = hækkun ↓ = lækkun; ↔ = engin marktæk breyting; AUC = flatarmál undir blóðþéttiferli; C_{max} = mesta þéttni sem hefur sést, C_{τ} = þéttni við lok skammtabils; * = Með samanburði víxlrannsóknar við fyrirliggjandi gögn um lyfjahlörf).

Tafla 1: Milliverkanir

Lyf sem notað er samhliða eftir verkunarsviði	Áhrif á þéttni temsavírs eða lyfs sem notað er samhliða	Ráðlegging varðandi samhliðanotkun
HIV-1-veirulyf		
<i>Bakritahemill sem ekki er núkleósíð</i>		
Efavírenz (EFV)	Temsavír ↓ (virkjun CYP3A ensíma) ¹	Þessi milliverkun hefur ekki verið rannsökuð. Gert er ráð fyrir að efavírenz minnki plasmáþéttni temsavírs. Ekki þarf að aðlaga skammta.
Etravirín (ETR) án örvaðra próteasahemla	Temsavír ↓ AUC ↓ 50% C_{max} ↓ 48% C_{τ} ↓ 52% (virkjun CYP3A ensíma) ¹ ETR ↔	Etravirín minnkaði plasmáþéttni temsavírs. Ekki þarf að aðlaga skammta.
Nevírapín (NVP)	Temsavír ↓ (virkjun CYP3A ensíma) ¹	Þessi milliverkun hefur ekki verið rannsökuð. Gert er ráð fyrir að nevírapín minnki plasmáþéttni temsavírs. Ekki þarf að aðlaga skammta.
<i>Núkleósíðbakritahemill</i>		
Tenófóvír tvísóproxíl (TDF)	Temsavír ↔ AUC ↔ C_{max} ↓ 1% C_{τ} ↑ 13% Tenófóvír ↑ AUC ↑ 19% C_{max} ↑ 18% C_{τ} ↑ 28%	Ekki þarf að aðlaga skammta þessara lyfja.

Lyf sem notað er samhliða eftir verkunarsviði	Áhrif á þéttni temsavírs eða lyfs sem notað er samhliða	Ráðlegging varðandi samhliðanotkun
Tenófóvír alafenamíð (TAF)	TAF ↑ (hömlun OATP1B1/3 og/eða BCRP)	Þessi milliverkun hefur ekki verið rannsökuð. Gert er ráð fyrir að temsavír auki plasmabéttni tenófóvír alafenamíðs. Ráðlagður skammtur TAF er 10 mg við samhliðanotkun fostersavírs.
<i>Próteasahemill</i>		
Atazanavír (ATV)/ritónavír (RTV)	Temsavír ↑ AUC ↑ 54% C _{max} ↑ 68% C _t ↑ 57% (hömlun CYP3A ensíma og P-gp) ¹ ATV ↔ RTV ↔	Atazanavír/ritónavír jók þéttni temsavírs. Ekki þarf að aðlaga skammta þessara lyfja.
Darúnavír (DRV)/cóbísistat	Temsavír ↑ AUC ↑ 97% C _{max} ↑ 79% C _t ↑ 124% (hömlun CYP3A ensíma, P-gp og/eða BCRP) ¹	Darúnavír/cóbísistat jók plasmabéttni temsavírs. Ekki þarf að aðlaga skammta.
Darúnavír (DRV)/ritónavír	Temsavír ↑ AUC ↑ 63% C _{max} ↑ 52% C _t ↑ 88% (hömlun CYP3A ensíma og P-gp) ¹ DRV ↔ AUC ↓ 6% C _{max} ↓ 2% C _t ↓ 5% RTV ↔ AUC ↑ 15% C _{max} ↔ C _t ↑ 19%	Darúnavír/ritónavír jók plasmabéttni temsavírs. Ekki þarf að aðlaga skammta þessara lyfja við samhliðanotkun.
Darúnavír (DRV)/ritónavír + etravirín	Temsavír ↑ AUC ↑ 34% C _{max} ↑ 53% C _t ↑ 33% Darúnavír ↓ AUC ↓ 6% C _{max} ↓ 5% C _t ↓ 12% Ritónavír ↑ AUC ↑ 9% C _{max} ↑ 14% C _t ↑ 7% Etravirín ↔	Darúnavír/ritónavír gefið samhliða etraviríni jók plasmabéttni temsavírs. Ekki þarf að aðlaga skammta þessara lyfja við samhliðanotkun.

Lyf sem notað er samhliða eftir verkunarsviði	Áhrif á þéttni temsavírs eða lyfs sem notað er samhliða	Ráðlegging varðandi samhliðanotkun
	AUC ↑ 28% C _{max} ↑ 18% C _τ ↑ 28%	
<i>Lyfjahvarfaörvi</i>		
Cóbístatat (COBI)	Temsavír ↑ AUC ↑ 93% C _{max} ↑ 71% C _τ ↑ 136% (hömlun CYP3A ensíma, P-gp og/eða BCRP) ¹	Cóbístatat jók plasmáþéttni temsavírs. Ekki þarf að aðlaga skammta.
Ritónavír	Temsavír ↑ AUC ↑ 45% C _{max} ↑ 53% C _τ ↑ 44% (hömlun CYP3A ensíma og P-gp) ¹ RTV ↔	Ritónavír jók plasmáþéttni temsavírs. Ekki þarf að aðlaga skammta þessara lyfja.
<i>Önnur lyf</i>		
Maravíroc (MVC)	Temsavír ↔ C _{max} ↑ 13% AUC ↑ 10% C _τ ↓ 10% MVC ↔ AUC ↑ 25% C _{max} ↑ 1% C _τ ↑ 37%	Ekki þarf að aðlaga skammta þessara lyfja.
Raltegravír (RAL)	Temsavír ↔* RAL ↔*	Ekki þarf að aðlaga skammta.
<i>Önnur lyf</i>		
Búprenorfin/naloxón	Búprenorfin ↔ AUC ↑ 30% C _{max} ↑ 24% Norbúprenorfin ↔ AUC ↑ 39% C _{max} ↑ 24%	Ekki þarf að aðlaga skammta.
Metadón	Metadón ↔ R-metadón AUC ↑ 13% C _{max} ↑ 15% S-metadón AUC ↑ 15% C _{max} ↑ 15%	Ekki þarf að aðlaga skammta.
H ₂ -viðtakablokkar: Famótídín	Temsavír ↔ AUC ↑ 4% C _{max} ↑ 1% C _τ ↓ 10%	Ekki þarf að aðlaga skammta við samhliðanotkun lyfja sem hækka sýrustig í maga.

Lyf sem notað er samhliða eftir verkunarsviði	Áhrif á þéttni temsavírs eða lyfs sem notað er samhliða	Ráðlegging varðandi samhliðanotkun
<p>Getnaðarvarnalyf til inntöku: Etinýlestradíól</p> <p>Noretindrónasetat</p>	<p>Etinýlestradíól ↑ AUC ↑ 39% C_{max} ↑ 40% (hömlun CYP ensíma og/eða BCRP)¹</p> <p>Noretindrónasetat ↔ AUC ↑ 8% C_{max} ↑ 8%</p>	<p>Ekki má gefa meira en 30 µg af etinýlestradíóli á sólarhring. Gæta skal sérstakrar varúðar hjá sjúklingum með aðra áhættuþætti segareks (sjá kafla 4.4.)</p> <p>Ekki þarf að aðlaga skammta</p>
Rifabútín	<p>Temsavír ↓ AUC ↓ 30% C_{max} ↓ 27% C_t ↓ 41% (virkjun CYP3A ensíma)¹</p>	Rifabútín minnkaði plasmabéttni temsavírs. Ekki þarf að aðlaga skammta.
Rifabútín + ritónavír	<p>Temsavír ↑ AUC ↑ 66% C_{max} ↑ 50% C_t ↑ 158%</p>	Samhliðanotkun rifabútíns og ritónavírs jók plasmabéttni temsavírs. Ekki þarf að aðlaga skammta.
Rifampicin	<p>Temsavír ↓ AUC ↓ 82% C_{max} ↓ 76% (virkjun CYP3A ensíma)</p>	<p>Samhliðanotkun rifampicíns getur leitt til minni veirusvörunar við fostemsavíri vegna marktækt minnkaðrar plasmabéttni temsavírs af völdum öflugrar CYP3A4 virkjunar. Því má ekki nota fostemsavír og rifampicin samtímis.</p> <p>Þrátt fyrir að ekki hafi verið gerðar rannsóknir á slíkri notkun má ekki nota fostemsavír og aðra öfluga CYP3A virkja samtímis (sjá kafla 4.3).</p>
<p>HMG CO-A-redúktasahemlar: Rósúvastatín Atorvastatín Pitavastatín Flúvastatín Simvastatín</p> <p>Pravastatín</p>	<p>Rósúvastatín ↑ AUC ↑ 69% C_{max} ↑ 78% (hömlun OATP1B1/3 og/eða BCRP)</p> <p>Pravastatín ↑</p>	<p>Samhliðanotkun fostemsavírs eykur plasmabéttni rósúvastatíns vegna hömlunar á OATP1B1/3 og/eða BCRP af völdum temsavírs. Því skal nota minnsta mögulega upphafsskammt af rósúvastatíni og hafa náðið eftirlit.</p> <p>Þrátt fyrir að það hafi ekki verið rannsakað skal nota minnsta mögulega upphafsskammt annarra statína sem eru hvarfefni OATP1B1/3 og/eða BCRP og hafa náðið eftirlit með aukaverkunum tengdum HMG-CoA-redúktasahemli.</p> <p>Þrátt fyrir að það hafi ekki verið rannsakað er ekki gert ráð fyrir hækkun á plasmabéttni pravastatíns með klínískt vægi, þar sem það er ekki hvarfefni BCRP. Ekki þarf að aðlaga skammta.</p>

Lyf sem notað er samhliða eftir verkunarsviði	Áhrif á þéttni temsavírs eða lyfs sem notað er samhliða	Ráðlegging varðandi samhliðanotkun
Veirulyf með beina verkun við lifrabólguveiru C: Elbasvír/grazoprevír	Grazoprevír ↑ (hömlun OATP1B1/3)	Þessi milliverkun hefur ekki verið rannsökuð. Temsavír getur aukið plasmáþéttni grazoprevírs að marki sem hefur klínískt vægi vegna OATP1B1/3 hömlunar temsavírs. Samhliðanotkun fostemsavírs og elbasvírs/grazoprevírs er ekki ráðlögð þar sem aukin þéttni grazoprevírs getur aukið hættu á ALAT hækkun.
Sófosbúvír Ledípasvír Velpatasvír Voxilaprevír Ombitasvír Paritaprevír Dasabúvír Glecaprevír Pibrentasvír Daclatasvír	Veirulyf með beina verkun við lifrabólguveiru C ↑	Þrátt fyrir að það hafi ekki verið rannsakað getur temsavír aukið plasmáþéttni annarra veirulyfja með beina verkun við lifrabólguveiru C. Ekki þarf að aðlaga skammta.

¹Hugsanlegur verkunarháttur lyfjamilliverkana

Lyf sem lengja QT-bil

Engar upplýsingar liggja fyrir um möguleika á milliverkunum hvað varðar lyfhrif milli fostemsavírs og lyfja sem lengja QTc-bil á hjartalínuriti. Hins vegar skal gæta varúðar við notkun fostemsavírs þegar það er gefið samhliða lyfi með þekktri áhættu á margbreytilegum sleglahraðtakti (torsade de pointes) á grundvelli rannsóknar á heilbrigðum einstaklingum þar sem skammtar af fostemsavíri sem voru stærri en meðferðarskammtar lengdu QTc-bil (sjá kafla 4.4).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar (innan við 300 þunganir) liggja fyrir um notkun fostemsavírs á meðgöngu.

Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun við útsetningu fyrir temsavíri sem er innan ráðlagðra skammta fyrir menn (sjá kafla 5.3). Hjá ungasfullum rottum fer fostemsavír og/eða umbrotsefni þess yfir fylgju og dreifist í alla fósturvefi.

Til öryggis er æskilegt að forðast notkun Rukobia á meðgöngu.

Brjóstgjöf

Mælt er með því að konur með HIV hafi börn sín ekki á brjósti til að forðast að bera HIV-smit áfram.

Ekki er þekkt hvort fostemsavír/temsavír skilst út í brjóstamjólki. Fyrirliggjandi upplýsingar um eitruhrvarfafræði hjá mjólkandi rottum hafa sýnt að fostemsavír/temsavír skilst út í móðurmjólk (sjá kafla 5.3).

Frjósemi

Engin gögn liggja fyrir um áhrif fostemsavírs á frjósemi hjá körlum og konum. Samkvæmt dýrarannsóknnum hefur fostemsavír engin áhrif á frjósemi karl- og kvendýra við skammta með klínískt vægi (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Fostemsavír hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Upplýsa skal sjúklinga um að tilkynnt hefur verið um höfuðverk, sundl og svefnhöfuga meðan á meðferð með fostemsavíri stendur (sjá kafla 4.8). Hafa skal í huga klínískt ástand sjúklings og mögulegar aukaverkanir af völdum fostemsavírs þegar hæfni sjúklingsins til aksturs eða notkunar véla er metin.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Alvarlegasta aukaverkunin var ónæmisendurvirkjunarheilkenni (sjá kafla 4.4). Algengustu aukaverkanir sem komu fram við meðferð voru niðurgangur (24%), höfuðverkur (17%), ógleði (15%), útbrot (12%), kviðverkur (12%) og uppköst (11%).

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem komu fram í klínískum rannsóknum eru taldar upp í töflu 2 samkvæmt líffæraflokkun og tíðni. Tíðnin er skilgreind sem mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) og koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$).

Tafla 2: Tafla yfir aukaverkanir

Flokkun eftir líffærum	Tíðni ¹	Aukaverkanir
Ónæmiskerfi	Algengar	Ónæmisendurvirkjunarheilkenni ² (sjá kafla 4.4)
Geðræn vandamál	Algengar	Svefnleysi
Taugakerfi	Mjög algengar	Höfuðverkur
	Algengar	Sundl, svefnhöfuga, bragðtruflun
Hjarta	Algengar	Lenging QT-bils á hjartalínuriti (sjá kafla 4.4)
Meltingarferfi	Mjög algengar	Niðurgangur, ógleði, kviðverkir ³ , uppköst
	Algengar	Meltingartruflanir, vindgangur
Lifur og gall	Algengar	Hækkun transamínasa ⁴
Húð og undirhúð	Mjög algengar	Útbrot ⁵
	Algengar	Kláði ⁶
Stoðkerfi og bandvefur	Algengar	Vöðvaverkir
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Algengar	Þreyta
Rannsóknaniðurstöður	Algengar	Aukið kreatínín í blóði, aukinn kreatínínasi í blóði

¹ Reiknað samkvæmt upplýsingum um öryggi hjá 570 einstaklingum (n=370 úr III. stigs [BRIGHTE] rannsókn eftir 144 vikur og n=200 úr IIb. stigs rannsókn með 174 vikna meðallengd).

- ² Þ.m.t. ónæmisendurvirkjunarsvörun í miðtaugakerfi og ónæmisendurvirkjunarheilkenni.
- ³ Þ.m.t. óþægindi í kvið, kviðverkur og verkur í efri hluta kviðarhols.
- ⁴ Þ.m.t. hækkun ALAT, ASAT, lifrarensíma og transamínasa.
- ⁵ Þ.m.t. útbrot, roðaútbrot, útbreidd útbrot, dröfnuútbrot, dröfnuörðuútbrot, örðuútbrot, kláðaútbrot og vessablöðruútbrot.
- ⁶ Þ.m.t. kláði og útbreiddur kláði.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Breytingar á rannsóknaniðurstöðum

Hækkun kreatínínasa sást eftir meðferð með fostemsavíri og var oftast væg eða í meðallagi mikil. Í mjög sjaldgæfum tilvikum tengdust breytingarnar vandamálum í stoðkerfi og teljast ekki hafa klínískt vægi.

Hækkuð gildi kreatíníns í sermi sem hafa klínískt vægi hafa fyrst og fremst sést hjá sjúklingum með þekkta áhættuþætti skertrar nýrnastarfsemi þ.m.t. sögu um nýrnasjúkdóm og/eða samtímis notkun lyfja sem vitað er að hækka gildi kreatíníns. Ekki hefur verið sýnt fram á orsakatengsl milli fostemsavírs og hækkaðra gilda kreatíníns í sermi.

Einkennalaus hækkun kreatíníns, kreatínínkínasa og lifrarensíma voru að mestu 1. eða 2. stigs og ekki þurfti að gera hlé á meðferð.

Hækkun tengds bilirúbíns hefur sést eftir meðferð með fostemsavíri. Tilfelli sem voru klínískt marktæk voru sjaldgæf og urðu fyrir áhrifum af alvarlegum sjúkómum til viðbótar sem ekki tengdust skömmtun lyfsins (t.d. sýklasótt, gallrásakrabbamein eða aðrir fylgikvillar samhliða sýkingar af veirulifrabólgu). Í öðrum tilkynntum tilfellum var hækkun tengds bilirúbíns (án gulu) yfirleitt skammvinn, án hækkunar lifrartransamínasa og gekk til baka við áframhaldandi notkun fostemsavírs.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtun

Engin sértæk meðferð er til við ofskömmtun fostemsavírs. Ef um ofskömmtun er að ræða er mælt með að fylgst sé með sjúklingnum með tilliti til teikna eða einkenna um aukaverkanir og veita viðeigandi einkenameðferð. Veita skal stuðningsmeðferð eftir þörfum og hafa eftirlit með lífsmörkum og klínísku ástandi sjúklingsins. Þar sem temsavír er mikið bundið plasmapróteinum er ólíklegt að hægt sé að fjarlægja það í verulegu magni með skilun.

Frekari meðferð skal vera eins og við á klínískt eða ráðleggingum eitrunarmiðstöðvar ef hún er til staðar.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Veirulyf til altækrar notkunar, önnur veirulyf, ATC flokkur: J05AX29.

Verkunarháttur

Fostemsavír er forlyf með litla veirueyðandi verkun sem vatnsrofnar í virka hlutann temsavír við klofnun fosfónoxýmetylhlóps *in vivo* (sjá kafla 5.2). Temsavír binst gp120 undireiningu beint innan

HIV-1 glýcópóteinhjúpsins gp160 og hamlar sértækt milliverkun veirunnar og CD4 frumviðtaka, og kemur þar með í veg fyrir að veiran komist í hýsilfrumur og sýki þær.

Lyfhrif

Veirueyðandi virkni í frumuræktun

Temsavír sýndi breytilega verkun á undirgerðir HIV-1. IC₅₀ gildi fyrir temsavír var á bilinu 0,01 til >2.000 nM gegn klínískum stofnum af undirgerð A, B, B', C, D, F, G og CRF01_AE í hnattkjarnafrumum úr blóði (PBMC). Temsavír var ekki virkt gegn HIV-2. Vegna mikillar tíðni fjölbreytni S375H (98%) og S375M/M426L/M434I (100%) er temsavír ekki virkt gegn flokki O og flokki N (sjá kafla 4.4).

Hjá 1.337 klínískum stofnum sem voru rannsakaðir með PhenoSense Entry greiningu var meðalgildi IC₅₀ 1,73 nM (á bilinu: 0,018 til >5.000 nM). Prófaðir stofnar voru m.a. undirgerð 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). Undirgerð CRF01_AE tengdist hærri IC₅₀ gildum (5/5 stofnar voru með IC₅₀ gildi fyrir temsavír >100 nM). CRF01_AE er talið með náttúrubundið ónæmi gegn temsavíri samkvæmt fyrirliggjandi upplýsingum vegna fjölbreytni í stöðu S375H og M475I (sjá hér á eftir).

Veirueyðandi virkni samhliða öðrum veirulyfjum

Þegar temsavír var prófað *in vitro* voru engin mótverkandi áhrif með abacavíri, dídánósíni, emtrícítabíni, lamivúdíni, stavúdíni, tenófóvír tvísóproxíli, zídóvúdíni, efavirenzi, nevírapíni, atazanavíri, indínavíri, lópínavíri, rítónavíri, saquínavíri, enfuvirtídi, maravíroci, ibalizúmabi, delavírdíni, rilpívíríni darúnavíri, dolutegravíri eða raltegravíri. Auk þess höfðu veirusýkingalyf sem eru án eðlislægrar virkni gegn HIV (entecavír, ribavírín) engin greinileg áhrif á verkun temsavírs.

Ónæmi in vitro

Raðræktanir (serial passage) rannsóknarstofustofna LAI, NL₄₋₃ eða Bal þar sem þétni temsavírs var aukin á 14 til 49 daga tímabili leiddi til gp120 útskiptinga við L116, A204, M426, M434 og M475. Svipgerðir raðbrigða LAI-veira sem innihéldu temsavír-valdar breytingar voru rannsakaðar. Auk þess var lagt mat á svipgerðir veira með útskiptingar í stöðu S375 sem greindust í formeðferðarsýnum í klínískum rannsóknum á fostemsvíri. Svipgerðir þeirra sem töldust hafa klínískt vægi eru í eftirfarandi töflu (töflu 3).

Tafla 3: Svipgerðir raðbrigða LAI-veira með gp120 útskiptingar með klínískt vægi

Útskiptingar	Margfeldi breytinga (FC) samanborið við villigerð EC50	Tíðni í LANL gagnagrunni 2018 %
Villigerð	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

Athugið: Svipgerð útskiptinga við L116 og A204 var sleppt úr töflunni þar sem þær teljast ekki hafa klínískt vægi.

Temsavír var áfram virkt gegn CD4-óháðum veirum frá rannsóknarstofum.

Krossónæmi

Ekkert bendir til krossónæmis gegn dæmigerðum lyfjum úr öðrum retróveirulyfjaflokkum. Virkni temsavírs hélst gegn veirum af villigerð sem voru ónæmar fyrir integrasahemlinum (INSTI) raltegravír, bakritahemlunum sem ekki eru núkleósíð (NNRTI) rilpivirin og efavírenz, núkleósíðbakritahemlunum (NRTI) abacavír, lamivúdín, tenófóvír, zídóvúdín og próteasahemlunum atazanavír og darúnavír. Auk þess héldu abacavír, tenófóvír, efavírenz, rilpivirin, atazanavír, darúnavír og raltegravír virkni gegn setmiðuðum stökkbreyttum veirum með skert næmi fyrir temsavíri (S375M, M426L eða M426L ásamt M475I).

Ekkert krossónæmi kom fram á milli temsavírs og maravirocs eða enfuvirtíds. Temsavír var virkt gegn veirum sem eru ónæmar fyrir enfuvirtídi. Nokkrar CCR5-leitnar maraviroc-ónæmar veirur sýndu minnkað næmi fyrir temsavíri en hins vegar var ekki bein fylgni á milli ónæmis gegn maraviroci og minnkuðu næmi fyrir temsavíri. Maraviroc og enfuvirtíd héldu virkni gegn klínískum hjúpum úr 2.a stigs rannsókninni (206267) sem voru með minnkað næmi fyrir temsavíri og innihéldu S375H, M426L eða M426L ásamt M475I útskiptingum.

Temsavír var virkt gegn nokkrum ibalizúmab-ónæmum veirum. Ibalizúmab hélt virkni gegn setmiðuðum stökkbreyttum veirum með minnkað næmi fyrir temsavíri (S375M, M426L eða M426L ásamt M475I). HIV-1 gp120 E202 var greind sem sjaldgæf útskipting tengd meðferðinni í BRIGHTE sem getur minnkað næmi fyrir temsavíri og, eftir því hvernig röðun hjúpsins er, getur einnig valdið minnkuðu næmi fyrir ibalizúmabi.

Veirusvörum á degi 8 eftir arfgerð og svipgerð í BRIGHTE

Áhrif gp120 ónæmistengdrar fjölbreytni við svörum virkrar einlyfjameðferðar fostemsavírs á degi 8 voru metin í III. stigs rannsókninni (BRIGHTE [205888]) hjá mjög meðferðarreyndum fullorðnum. Þegar gp120 ónæmistengd fjölbreytni við lykilsetin S375, M426, M434 eða M475 var til staðar tengdist það minni heildarlækkun á HIV-1 RNA og færri einstaklingar náðu $>0,5 \log_{10}$ lækkun fyrir HIV-1 RNA miðað við einstaklinga án breytinga við þessi set (tafla 4).

Mikill breytileiki á bilinu 0,06 til 6.651 var á margfeldi breytinga (FC) á næmi stofna fyrir temsavíri hjá einstaklingum við skimun. Áhrif skimunar svipgerðar á svörum við fostemsavíri $>0,5 \log_{10}$ lækkun á degi 8 var metið hjá ITT-E (útsettur meðferðarhópur) (tafla 5). Þótt tilhneiging virðist vera til minnkaðrar klínískrar svörunar við hærri IC₅₀ gildi fyrir temsavír, segir þetta upphafsgildi þó ekki ótvírætt fyrir um verkun hjá ætluðum notendum.

Tafla 4: Flokkur veirusvörunar á degi 8 (slembiraðaður hópur) þegar gp120 ónæmistengd fjölbreytni (RAP) er til staðar við upphaf – ITT-E

	n	Slembiraðaður hópur, fostemsavír 600 mg tvisvar á sólarhring (N=203) n (%)			
		Svörunarflokkur ^a			Vantar _b
		$>1,0 \log_{10}$	$>0,5 \text{ til } \leq 1,0 \log_{10}$	$\leq 0,5 \log_{10}$	
n	203	93	38	64	8
Röðun	194				
Engin gp120 RAP (við fyrirframskilgreind set)	106	54 (51)	25 (24)	24 (23)	3 (3)
Fyrirframskilgreind gp120 RAP (S375H/I/M/N/T, M426L, M434I, M475I)	88	36 (41)	12 (14)	37 (42)	3 (3)

S375					
S375H/I/M/N/T	64	29 (45)	9 (14)	23 (36)	3 (5)
S375H	1	0	0	1 (100)	0
S375M	5	1 (20)	0	4 (80)	0
S375N	22	10 (45)	3 (14)	8 (36)	1 (5)
M426L	22	7 (32)	3 (14)	12 (55)	0
M434I	9	5 (56)	0	4 (44)	0
M475I	1	0	0	1 (100)	0
1 gp120 RAP	80	31 (39)	12 (15)	34 (43)	3 (4)
2 gp120 RAP	8	5 (63)	0	3 (38)	0

a. Breyting á HIV-1 RNA (\log_{10} eintök/ml) frá degi 1 til dags 8, n (%)

b. Einstaklingar sem ekki var hægt að meta með tilliti til veirusvörunar á degi 8 vegna þess að upplýsingar um HIV-1 RNA vantaði fyrir dag 1 eða dag 8, n (%)

Athugið: S375Y var ekki á lista yfir útskiptingar sem voru fyrirframskilgreindar fyrir greiningu í III. stigs rannsókninni, þótt það hafi síðar verið greint sem nýtt fjölbreynt og sýnt var fram á verulega minnkað næmi fyrir temsavíri í LAI-hjúpi *in vitro*.

RAP = Ónæmistengd fjölbreytni (resistance-associated polymorphisms)

Tafla 5: Flokkur veirusvörunar á degi 8 (slembiraðaður hópur) eftir svipgerð við upphaf – ITTE

Flokkur samkvæmt margfeldi breytinga (FC) IC ₅₀ fyrir temsavír við upphaf	Veirusvörun á degi 8 (>0,5 \log_{10} lækkun á HIV-1 RNA frá degi 1 til dags 8) n=203
Ekki greint frá FC gildi IC ₅₀	5/9 (56%)
0-3	96/138 (70%)
>3-10	11/13 (85%)
>10-200	12/23 (52%)
>200	7/20 (35%)

Veirueyðandi virkni gegn veirum af AE undirgerð

Talsvert minni veirueyðandi virkni kom fram með temsavíri gagnvart AE undirgerðum stofna HIV-1 í flokki M. Notkun Rukobia er ekki ráðlögð við sýkingum vegna CRF01_AE undirgerða stofna HIV-1 í flokki M. Arfgerðargreining veira af AE undirgerð leiddi í ljós fjölbreytni við amínósýrustöðu S375H og M475I í gp120 sem hefur tengst minnkuðu næmi fyrir fostemsvíri. AE undirgerð er ríkjandi undirgerð í Suðaustur-Asíu en greinist sjaldan annars staðar.

Tveir einstaklingar í slembiraðaða hópnunum voru með veiru af AE undirgerð við skimun. Annar einstaklingurinn (margfeldi breytinga (FC) EC₅₀ >4.747 föld og gp120 útskiptingar við S375H og M475I við upphaf) svaraði ekki fostemsvíri á degi 8. Hinn (margfeldi breytinga (FC) EC₅₀ var 298 föld og gp120 útskiptingar við S375N við upphaf) fékk lyfleysu meðan á virkri einlyfjameðferð stóð. Báðir voru með HIV RNA <40 eintök/ml í viku 96 meðan á töku fostemsvírs stóð ásamt bestu bakgrunnsmeðferð sem innihélt m.a. dolutegravír.

Myndun ónæmis *in vivo*

Tuttugu og fimm prósent (25%) (69/272) einstaklinga í slembiraðaða hópnunum urðu fyrir veirufræðilegum bresti eftir greiningu í viku 96 (tafla 6). Alls 50% (26/52) veira hjá einstaklingum sem hægt var að meta og urðu fyrir veirufræðilegum bresti í slembiraðaða hópnunum voru með gp120 arfgerðar útskiptingu vegna meðferðarinnar við fjögur lykilset (S375, M426, M434, and M475).

Miðgildi margfeldi breytinga (FC) EC₅₀ fyrir temsavír við meðferðarrest hjá einstaklingum sem hægt var að meta í slembiraðaða hópnunum hjá stofnum með gp120 útskiptingar í stöðu 375, 426, 434 eða 475 (n = 26) var 1.755 falt samanborið við 3,6 falt fyrir stofna sem voru ekki með gp120 útskiptingar í þessum stöðum (n = 26).

Af þeim 25 einstaklingum sem hægt var að meta í slembiraðaða hópnum sem urðu fyrir veirufræðilegum bresti og með útskiptingarnar S375N og M426L og (sjaldgæfari) S375H/M, M434I og M475I voru 88% (22/25) með hlutfall margfeldi breytinga (FC) $IC_{50} >3$ falt (FC hlutfall er FC IC_{50} fyrir temsavír meðan á meðferð stendur samanborið við upphaf).

Alls var 21/69 (30%) veirustofn hjá sjúklingum sem urðu fyrir veirufræðilegum bresti í slembiraðaða hópnum með arfgerðar- eða svipgerðarónæmi gegn minnst einu lyfi í bestu bakgrunnsmeðferðinni við skimun og hjá 48% (31/64) af tilvikum veirufræðilegs brests með upplýsingar eftir upphafsgildi mynduðu veirustofnar ónæmi gegn minnst einu lyfi í bestu bakgrunnsmeðferðinni.

Í óslembiraðaða hópnum kom veirufræðilegur brestur fram hjá 51% (50/99) út viku 96 (tafla 6). Þótt hlutfall veira með gp120 ónæmistengdar útskiptingar við skimun var svipað hjá sjúklingum í slembiraðaða og óslembiraðaða hópnum var hlutfall veirustofna með gp120 ónæmistengdar útskiptingar um það leyti sem meðferð brást hærra hjá sjúklingum í óslembiraðaða hópnum (75% miðað við 50%). Miðgildi margfeldi breytinga (FC) EC_{50} fyrir temsavír þegar meðferð brást í óslembiraðaða hópnum hjá einstaklingum sem hægt var að meta hjá stofnum með útskiptingar í stöðu 375, 426, 434 eða 475 (n = 33) var 4.216 falt samanborið við 402 falt fyrir stofna án útskiptinga í þessum stöðum (n = 11).

Af þeim 32 tilvikum veirufræðilegs brests sem hægt var að meta hjá óslembiraðaða hópnum með útskiptingar S375N og M426L og (sjaldgæfara) S375H/M, M434I og M475I var 91% (29/32) með hlutfall margfeldi breytinga (FC) IC_{50} fyrir temsavír >3 falt.

Alls 45/50 (90%) af veirum hjá sjúklingum sem urðu fyrir veirufræðilegum bresti í óslembiraðaða hópnum voru með arfgerðar- eða svipgerðarónæmi gegn minnst einu lyfi í bestu bakgrunnsmeðferðinni við skimun og hjá 55% (27/49) tilvika veirufræðilegs brests þar sem upplýsingar eftir upphaf liggja fyrir mynduðu veirustofnar ónæmi gegn minnst einu lyfi í bestu bakgrunnsmeðferðinni.

Tafla 6: Veirufræðilegur brestur í BRIGHTE rannsókninni

	Slembiraðaður hópur Alls	Óslembiraðaður hópur Alls
Veirufræðilegur brestur (fjöldi)	69/272 (25%)	50/99 (51%)
Veirufræðilegur brestur þar sem gp120 upplýsingar við upphaf liggja fyrir	68/272 (25%)	48/99 (48%)
EN RAP við upphaf	42/68 (62%)	26/48 (54%)
Veirufræðilegur brestur með gp120 upplýsingar eftir upphaf fyrirbyggjandi	52	44
Með einhverja EN RAS ^a sem hefur komið fram	26/52 (50%)	33/44 (75%)
Með EN RAS ^b sem hefur komið fram	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%)
Með EN RAS og með hlutfall margfeldi breytinga (FC) IC_{50} fyrir temsavír >3 falt ^{b,c}	22/52 (42%)	29/44 (66%)
Án EN RAS og með hlutfall margfeldi breytinga (FC) IC_{50} fyrir temsavír >3 falt ^c	3/52 (6%)	2/44 (5%)

EN RAP = hjúpónæmistengd fjölbreytni (envelope resistance-associated polymorphisms); EN RAS = hjúpónæmistengdar útskiptingar (envelope resistance-associated substitutions).

a. Útskiptingar í stöðu: S375, M426, M434, M475.

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

- c. Hlutfall margfeldi breytinga (FC) IC_{50} fyrir temsavír >3 föld er fyrir utan venjulegan breytileika sem sést í PhenoSense Entry greiningu

Áhrif á hjartalínurit

Í slembaðri, tvíblindri ítarlegri QT víxlrannsókn með lyfleysu og virkum samanburði fengu 60 heilbrigðir einstaklingar eftirfarandi til inntöku: lyfleysu, fostemsavír 1.200 mg einu sinni á sólarhring, fostemsavír 2.400 mg tvisvar á sólarhring og moxifloxacín 400 mg (virkur samanburður) samkvæmt slembiröðun. Fostemsavír 1.200 mg gefið einu sinni á sólarhring hafði ekki klínískt mikilvæg áhrif á QTc-bil, þar sem meðalhámarkstími samkvæmt (tvíhliða 90% efri öryggismörk) lyfleysuaðlagðri QTc breytingu frá upphafsgildi samkvæmt leiðréttingaraðferð Fridericia (QTcF) var 4,3 (6,3) millisekúndur (undir 10 millisekúndna þröskuldi fyrir klínískt mikilvæg gildi). Hins vegar tengdist fostemsavír 2.400 mg tvisvar á sólarhring í 7 daga klínískt mikilvægri lengingu á QTc-bili þar sem meðalhámarkstími samkvæmt (tvíhliða 90% efri öryggismörk) lyfleysuaðlagðri breytingu á QTcF bili frá upphafsgildi var 11,2 (13,3) millisekúndur. Gjöf fostemsavírs 600 mg tvisvar á sólarhring við jafnvægi leiddi til þess að meðalgildi C_{max} fyrir temsavír var u.þ.b. 4,2 falt lægra en þéttni temsavírs sem gert er ráð fyrir að lengi QTcF-bil um 10 millisekúndur (sjá kafla 4.4).

Verkun

Verkun fostemsavírs hjá HIV-smituðum mjög meðferðarreyndum fullorðnum byggir á gögnum úr alþjóðlegri, tvíblindri III. stigs rannsókn með samanburði við lyfleysu og slembiröðun að hluta BRIGHTE (205888) gerð hjá 371 HIV-1-smituðum mjög meðferðarreyndum einstaklingum með fjölflokka ónæmi. Allir þátttakendur þurfti að hafa veirumagn hærra eða jafnt og 400 eintök/ml og ≤ 2 retróveirulyfjaflokka eftir við upphaf vegna ónæmis, ópols, frábendingar eða annars öryggisvanda.

Við skimun fengu einstaklingar úr slembiraðaða hópnum eitt en ekki fleiri en tvö fullvirk og aðgengileg retróveirulyf sem mátti sameina sem hluta af virkri bakgrunnsmeðferð. 272 einstaklingar fengu annaðhvort blindað fostemsavír, 600 mg tvisvar á sólarhring ($n=203$) eða lyfleysu ($n=69$) í 8 daga sem virka einlyfjameðferð auk núverandi meðferðar sem ekki skilaði árangri. Eftir dag 8 fengu sjúklingar í slembiraðaða hópnum 600 mg af fostemsavíri tvisvar á sólarhring í opinni rannsókn ásamt bestu bakgrunnsmeðferð. Aðalvísbendingar um verkun fostemsavírs eru fengnar hjá slembiraðaða hópnum.

Í óslembiraðaða hópnum fengu 99 þátttakendur sem höfðu ekki fengið fullvirkt samþykkt retróveirulyf við skimun meðferð með 600 mg af fostemsavíri tvisvar á sólarhring í opinni rannsókn ásamt bestu bakgrunnmeðferð frá degi 1 og áfram. Notkun rannsóknarlyfs/lyfja sem hluti af bestu bakgrunnmeðferð var leyfð.

Tafla 7: Samantekt á lýðfræðilegum eiginleikum og eiginleikum við upphaf í BRIGHTE rannsókninni – ITT-E

	Slembiraðaður hópur			Óslembiraðaður hópur fostemsavír 600 mg tvisvar á sólarhring (N=99)	SAMTALS (N=371)
	Lyfleysa ^a (N=69)	Fostemsavír 600 mg tvisvar á sólarhring (N=203)	Samtals (N=272)		
Kyn, n (%)					
Karl	57 (83)	143 (70)	200 (74)	89 (90)	289 (78)
Aldur (ár^b)					
Miðgildi	45,0	48,0	48,0	50,0	49,0
≥65, n (%)	1 (1)	9 (4)	10 (4)	2 (2)	12 (3)
Kynþáttur, n (%)					
Hvítur	48 (70)	137 (67)	185 (68)	74 (75)	259 (70)
Upphafsgildi HIV-1 RNA (log₁₀ eintök/ml)					
Miðgildi	4,6	4,7	4,7	4,3	4,6
Upphafsgildi CD4+ (frumur/mm³)					
Miðgildi	100,0	99,0	99,5	41,0	80,0
Upphafsgildi CD4+ (frumur/mm³), n (%)					
<20	17 (25)	55 (27)	72 (26)	40 (40)	112 (30)
<200	49 (71)	150 (73)	199 (72)	79 (79)	278 (75)
Saga um alnæmi, n (%)^c					
Já	61 (88)	170 (84)	231 (85)	89 (90)	320 (86)
Fjöldi ára á meðferð við HIV-sýkingu, n (%)					
>15	40 (58)	142 (69)	182 (67)	80 (81)	262 (70)
Fjöldi fyrri retróveirumeðferðaráætlana (þ.m.t. núverandi meðferðaráætlun sem skilar ekki árangri) n (%)					
5 eða fleiri	57 (83)	169 (83)	226 (83)	90 (91)	316 (85)
Fjöldi fullvirkra lyfja í upprunalegu bestu bakgrunnsméðferðinni, 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)
Fjöldi með sögu um lifrabólgu B og/eða C					
n (%)	6 (9)	15 (7)	21 (8)	8 (9)	29 (8)

- Einstaklingar sem var slembiraðað í lyfleysuhópinu fengu 600 mg fostemsavír tvisvar á sólarhring í opna hluta rannsóknarinnar.
- Aldur er áætlaður þegar fullur fæðingardagur er ekki veittur.
- Saga um alnæmi = Já ef lægsta gildi CD4+ fjölda einstaklings er <200 frumur/mm³ eða ef svarið er já við: „Er sjúklingur með alnæmi?“ í sjúkdómasögu ferilskýrslu (CRF).
- N=15 (15%) fengu ibalizúmab, sem var rannsóknarlyf við upphaf BRIGHTE.

Greining á aðalendapunkti samkvæmt aðlagðri meðallækkun HIV-1 RNA frá 1. degi til 8. dags í slembiraðaða hópnum sýndi fram á að fostemsavír skilaði betri árangri en lyfleysa (0,79 miðað við 0,17 log₁₀ lækkun; p<0,0001, ITT-E) (tafla 8).

Tafla 8: HIV-1 RNA log₁₀ (eintök/ml) í plasma – breyting frá degi 1 á degi 8 (slembiraðaður hópur) í BRIGHTE rannsókn – ITT-E

Meðferð með slembiröðun	n	Aðlagð meðaltal ^a (95% CI)	Mismunur ^b (95% CI)	p-gildi ^c
Lyfleysa	69	-0,166 (-0,326; -0,007)	-	-
Fostemsavír 600 mg tvisvar á sólarhring	201 ^d	-0,791 (-0,885; -0,698)	-0,625 (-0,810; -0,441)	<0,0001

a. Meðaltal aðlagð eftir log₁₀ HIV-1 RNA á degi 1.

b. Mismunur: Fostemsavír – lyfleysa.

c. Meðalgildi á breytingu á veirumagn frá upphafsgildi (fostemsavír = lyfleysa).

Athugið: p-gildi úr Levene-prófun á einsleitni dreifingar 0,2082.

d. Tveir einstaklingar (báðir í fostemsavír hópunum) sem voru ekki með HIV-1 RNA-gildi á degi 1 voru ekki með í greiningunni.

Á degi 8 hafði veirumagn lækkað frá upphafsgildi >0,5 log₁₀ eintök/ml hjá 65% (131/203) og >1 log₁₀ eintök/ml hjá 46% (93/203) sjúklinga, hjá hópunum sem fékk fostemsavír miðað við 19% (13/69) og 10% (7/69) hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu.

Samkvæmt greiningu á undirhóp minnkaði veirumagn hjá slembiröðuðum sjúklingum sem fengu fostemsavír og voru með upphafsgildi HIV-1 RNA >1.000 eintök/ml um 1,02 log₁₀ eintök/ml að miðgildi á degi 8 miðað við 0,00 log₁₀ eintök/ml lækkun hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu blindað.

Miðgildi breytingar á HIV-1 RNA log₁₀ eintök/ml frá degi 1 til dags 8 með virkri einlyfjameðferð með fostemsavíri var svipað hjá þeim sem voru með veiru af undirgerð B og þeim sem voru ekki með veiru af undirgerð B (F1, BF1 og C). Miðgildi svörunar var minna á degi 8 hjá undirgerðum A1 (n=2) og AE (n=1) en stærð úrtaks var takmörkuð (tafla 9).

Tafla 9: Breyting frá degi 1 til dags 8 á HIV-1 RNA (log₁₀ eintök/ml) eftir undirgerðum HIV við upphaf

Slembiraðaður hópur fostemsavír 600 mg tvisvar á sólarhring (N=203)								
HIV-1 RNA (log ₁₀ eintök/ml) í plasma, breyting frá degi 1 til dags 8								
Undirgerð HIV við upphaf	n	Meðalgildi	SD	Miðgildi	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
Önnur undirgerð ^b	7	-0,787	1,0674	-1,082	-1,529	-0,034	-2,11	1,16

Athugið: Fostemsavír einlyfjameðferð vísar til virkrar einlyfjameðferðar þar sem fostemsavír er gefið þegar bakgrunn retróveirumeðferð hefur brugðist.

a. Fjöldi einstaklinga þar sem upplýsingar fyrir dag 1 og dag 8 liggja fyrir

b. Önnur undirgerð nær yfir (n): ekki greinanleg/ekki greint frá (1), G (2); raðbrigða veira/blöndur (4).

Veirufræðilegar niðurstöður samkvæmt ITT-E yfirlitsgreiningu (snapshot analysis) í viku 24, 48 og 96 eru sýndar í töflu 10 og 11 fyrir slembiröðuðu og óslembiröðuðu hópana.

Tafla 10: Veirufræðilegar niðurstöður (HIV-1 RNA <40 eintök/ml) í viku 24, 48 og 96 með fostemsavíri (600 mg tvisvar á sólarhring) ásamt bestu bakgrunnsmeðferð (slembiraðaður hópur) í BRIGHTE rannsókn (ITT-E, yfirlitsreiknirit (snapshot algorithm))

	Fostemsavír 600 mg tvisvar á sólarhring		
	Vika 24 (N = 272)	Vika 48 (N = 272)	Vika 96 (N = 272)
HIV-1 RNA <40 eintök/ml	53%	54%	60%
HIV-1 RNA ≥40 eintök/ml	40%	38%	30%
Upplýsingar á tímavísi ekki <40 eintök/ml	32%	26%	12%
Hætt vegna skorts á verkun	<1%	2%	4%
Hætt af öðrum ástæðum þó ekki veirubælingar	1%	3%	6%
Breyting á retróveirumeðferð	6%	7%	8%
Engar veirufræðilegar upplýsingar	7%	8%	10%
Ástæður			
Rannsókn/notkun rannsóknarlyfs hætt vegna aukaverkunar eða dauðsfalls	4%	5%	6%
Rannsókn/notkun rannsóknarlyfs hætt af öðrum ástæðum	2%	3%	3%
Upplýsingar vantar fyrir tímabilið en áfram í rannsókn	1%	<1%	2%
HIV-1 RNA < 40 eintök/ml eftir stýribreytum við upphaf n/N (%)			
Upphafsgildi veirumagns í plasma (eintök/ml)			
<100.000	116/192 (60%)	118/192 (61%)	124/192 (65%)
≥100.000	28/80 (35%)	28/80 (35%)	39/80 (49%)
Upphafsgildi CD4+ (frumur/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%)	59/102 (58%)	62/102 (61%)
≥200	50/73 (68%)	50/73 (68%)	54/73 (74%)
Fjöldi fullvirkra og aðgengilegra retróveirulyfjaflokka í upphaflegri bestu bakgrunnsmeðferð			
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%)
Svörun við dolutegravíri sem hluta af bestu bakgrunnsmeðferð			
Dolutegravír	129/229 (56%)	127/229 (55%)	146/229 (64%)
Dolutegravír (einu sinni á sólarhring)	35/58 (60%)	34/58 (59%)	40/58 (69%)
Dolutegravír (tvisvar á sólarhring)	94/171 (55%)	93/171 (54%)	106/171 (62%)
Ekki dolutegravír	15/43 (35%)	19/43 (44%)	17/43 (40%)
Svörun við dolutegravíri og darúnavíri sem hluta af bestu bakgrunnsmeðferð			
Dolutegravír og darúnavír	68/117 (58%)	60/117 (51%)	75/117 (64%)
Með dolutegravíri, án darúnavírs	61/112 (54%)	67/112 (60%)	71/112 (63%)
Án dolutegravírs, með darúnavíri	5/17 (29%)	8/17 (47%)	8/17 (47%)
Án dolutegravírs, án darúnavírs	10/26 (38%)	11/26 (42%)	9/26 (35%)
Kyn			
Karl	104/200 (52%)	102/200 (51%)	118/200 (59%)
Kona	40/72 (56%)	44/72 (61%)	45/72 (63%)
Kynþáttur			
Hvítur	90/185 (49%)	92/185 (50%)	103/185 (56%)

	Fostemsavír 600 mg tvisvar á sólarhring		
	Vika 24 (N = 272)	Vika 48 (N = 272)	Vika 96 (N = 272)
Svartir eða af afrískum uppruna/aðrir	54/87 (62%)	54/87 (62%)	60/87 (69%)
Aldur (ár)			
<50	81/162 (50%)	81/162 (50%)	96/162 (59%)
≥50	63/110 (57%)	65/110 (59%)	67/110 (61%)

N = Fjöldi sjúklinga í slembiraðaða hópnum.

*Sjúklingar meðtaldir sem hófu aldrei bestu bakgrunnsmeðferð, voru ranglega flokkaðir í slembiraðaða hópinn eða eitt eða fleiri virk retróveirulyf voru aðgengileg við skimun en notuðu þau ekki sem hluta af upphaflegu bestu bakgrunnsmeðferð.

Í slembiraðaða hópnum náðist veirumagn <200 HIV-1 RNA eintök/ml hjá 68%, 69% og 64% einstaklinga í vikum 24, 48 og 96. Á þessum tímapiðpunktum var hlutfall einstaklinga með veirumagn <400 HIV-1 RNA eintök/ml 75%, 70% og 64% (ITT-E, yfirlitsreiknirit). Meðalbreyting á fjölda CD4+ T-frumna frá upphafsgildi jókst áfram með tímanum (þ.e. 90 frumur/mm³ í viku 24, 139 frumur/mm³ í viku 48 og 205 frumur/mm³ í viku 96). Samkvæmt undirgreiningu á slembiraðaða hópnum var svipuð aukning á CD4+ fjölda með tímanum hjá einstaklingum með lágsta upphafsgildi fyrir fjölda CD4+ T-frumna (<20 frumur/mm³) miðað við hjá einstaklingum með herra upphafsgildi fyrir fjölda CD4+ T-frumna (>50, >100, >200 frumur/mm³).

Tafla 11: Veirufræðilegar niðurstöður (HIV-1 RNA <40 eintök/ml) í viku 24, 48 og 96 með fostemsavíri (600 mg tvisvar á sólarhring) ásamt bestu bakgrunnsmeðferð (óslembiraðaður hópur) í BRIGHTE rannsókn (ITT-E, yfirlitsreiknirit)

	Fostemsavír 600 mg tvisvar á sólarhring		
	Vika 24 (N = 99)	Vika 48 (N = 99)	Vika 96 (N = 99)
HIV-1 RNA <40 eintök/ml	37%	38%	37%
HIV-1 RNA ≥40 eintök/ml	55%	53%	43%
Upplýsingar á tímapiðpunkti ekki <40 eintök/ml	44%	33%	15%
Hætt vegna skorts á verkun	0%	2%	3%
Hætt af öðrum ástæðum þó ekki veirubælingar	2%	3%	6%
Breyting á retróveirumeðferð	8%	14%	19%
Engar veirufræðilegar upplýsingar	8%	9%	19%
Ástæður			
Rannsókn/notkun rannsóknarlyfs hætt vegna aukaverkunar eða dauðsfalls	4%	7%	14%
Rannsókn/notkun rannsóknarlyfs hætt af öðrum ástæðum	0%	2%	4%
Upplýsingar vantar fyrir tímabilið en áfram í rannsókn	4%	0%	1%

Í óslembiraðaða hópnum (þátttakendur sem höfðu ekki aðgang að fullvirkum og samþykktum retróveirulyfjum við skimun) var hlutfall einstaklinga með HIV-1 RNA <200 eintök/ml 42%, 43% og 39% og hlutfall einstaklinga með HIV-1 RNA <400 eintök/ml var 44%, 44% og 40% í viku 24, 48 og 96 (ITT-E, yfirlitsreiknirit). Meðalbreyting á CD4+ frumufjölda frá upphafsgildi jókst með tímanum: 41 fruma/mm³ í viku 24, 64 frumur/mm³ í viku 48 og 119 frumur/mm³ í viku 96.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Rukobia hjá einum eða fleiri undirhópum barna við HIV-sýkingu (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf temsavírs eftir gjöf fostemsavírs eru svipuð hjá heilbrigðum og HIV-1-smituðum einstaklingum. Hjá HIV-1-smituðum var breytileiki milli einstaklinga (%CV) á C_{max} og AUC fyrir temsavír í plasma á bilinu 20,5 til 63% og C_T á bilinu 20 til 165%. Breytileiki milli einstaklinga á úthreinsun eftir inntöku og dreifingarrúmmáli í miðhólfi eftir inntöku var metinn út frá lyfjahvarfagreiningu hjá heilbrigðum þátttakendum úr völdum I. stigs rannsóknum og HIV-1-smituðum sjúklingum, og reyndist vera 43% og 48%, í sömu röð.

Frásog

Fostemsavír er forlyf sem umbrotnar í temsavír við innra yfirborð smáþarma fyrir tilstilli alkalísks fosfatas og er yfirleitt ekki greinanlegt í plasma eftir inntöku. Virki hlutinn temsavír frásogast greiðlega með miðgildi tíma fram að hámarksplasmabéttni (T_{max}) 2 klst. eftir skammt (fastandi). Temsavír frásogast í smáþörmum og botnristli/nærlæga hluta risristils.

Lyfjahvarfabreytur eftir inntöku margra skammta af fostemsavíri 600 mg tvisvar á sólarhring hjá HIV-1-smituðum fullorðnum eru sýndar í töflu 12.

Tafla 12: Lyfjahvarfabreytur temsavírs eftir margra skammta eftir inntöku fostemsavírs 600 mg tvisvar á sólarhring

Lyfjahvarfabreytur	Margfeldismeðaltal (CV%) ^a
C_{max} (µg/ml)	1,77 (39,9)
AUC (µg*klst./ml)	12,90 (46,4)
C_{12} (µg/ml)	0,478 (81,5)

a. Samkvæmt greiningum á lyfjahvörfun með eða án matar í samsettri meðferð með öðrum retróveirulyfjum. CV = Frávíksstuðull.

Nýting temsavírs var 26,9% eftir inntöku staks 600 mg skammts af fostemsavíri.

Áhrif fæðu

Stöðluð máltíð (u.þ.b. 423 kcal, 36% fita) hafði ekki áhrif á aðgengi temsavírs (AUC) en það jókst 81% við fiturika máltíð (u.þ.b. 985 kcal, 60% fita) og er ekki talið klínískt marktækt. Óháð kaloríufjölda og fituinnihaldi hafði fæða engin áhrif á C_{max} fyrir temsavír í plasma.

Dreifing

Samkvæmt *in vivo* gögnum er próteinbinding temsavírs í plasma hjá mönnum um það bil 88%. Albúmín í sermi manna á mikinn þátt í próteinbindingu temsavírs í plasma hjá mönnum. Áætlað dreifingarrúmmál temsavírs við jafnvægi (V_{ss}) eftir gjöf í bláæð er 29,5 l. C_{max} -hlutfall heildarmagns geislavirks kolefnis í blóði miðað við plasma var u.þ.b. 0,74, sem gefur til kynna að tenging temsavírs eða umbrotsefna þess við rauð blóðkorn sé lítil. Óbundið temsavír í plasma var u.þ.b. 12 til 18% hjá heilbrigðum einstaklingum, 23% hjá einstaklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi, 19% hjá einstaklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi og 12% hjá HIV-1-smituðum sjúklingum.

Umbrot

In vivo umbrotnar temsavír að mestu með vatnsrofi esterasa (36,1% af gefnum skammti) og því næst með oxun fyrir tilstilli CYP3A4 (21,2% af gefnum skammti). Önnur umbrotsefni sem ekki umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4 eru 7,2% af gefnum skammti. Glúkúróníðtenging er minni háttar umbrotsleið (<1% af gefnum skammti).

Temsavír umbrotnar að verulegu leyti og því skiljast aðeins 3% af gefnum skammti út í þvagi og hægðum hjá mönnum. Temsavír umbrotnar í tvö ríkjandi óvirk umbrotsefni í blóðrás, BMS-646915 (eftir vatnsrof) og BMS-930644 (eftir N-afalkýleringu).

Milliverkanir

Ekki er gert ráð fyrir marktækum milliverkunum þegar fostemsavír er gefið samhliða hvarfefnum eftirfarandi ensíma: CYP, UGT, P-gp, MRP2, BSEP, NTCP, OAT1, OAT3, OCT1, og OCT2 á grundvelli gagna um milliverkanir *in vitro* og klínískar milliverkanir. Samkvæmt *in vitro* gögnum hömluðu temsavír og umbrotsefni þess tvö (BMS-646915 og BMS-930644) MATE 1/2K próteinum; ólíklegt er að þessi milliverkun hafi klínískt vægi.

Brotthvarf

Lokahelmingunartími temsavírs er u.þ.b. 11 klst. Úthreinsun temsavírs í plasma eftir gjöf í bláæð var 17,9 l/klst. og úthreinsun eftir inntöku (CL/F) var 66,4 l/klst. Eftir inntöku staks 300 mg skammts af ¹⁴C-merktu fostemsavíri í massajafnvægisrannsókn hjá mönnum greindist 51% af geislavirkni í þvagi og 33% hægðum. Samkvæmt takmarkaðri gallsöfnun í rannsókninni (3 til 8 klst. eftir skammt) var úthreinsun með galli 5% af geislavirkum skammti, sem bendir til þess að hluti útskilnaðar með hægðum sé frá gallútskilnaði.

Línulegt/ólínulegt samband

Eftir staka og endurtekna gjöf fostemsavírs forðataflna sást hækkun á útsetningu fyrir temsavíri í plasma (C_{max} og AUC) í hlutfalli við skammta, eða örlítið meiri en í hlutfalli við skammta, hjá HIV-1-smituðum einstaklingum.

Sérstakir sjúklingshópar

Börn

Lyfjahlvörf temsavírs hafa ekki verið metin hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára.

Aldraðir

Þýðisgreining á lyfjahlvörfum temsavírs með gögnum frá HIV-1-smituðum fullorðnum kom fram að aldur hefur engin klínískt marktæk áhrif á útsetningu fyrir temsavíri.

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um lyfjahlvörf temsavírs hjá einstaklingum eldri en 65 ára. Aldraðir sjúklingar geta verið móttækilegri fyrir lengingu QT-bils af völdum lyfja (sjá kafla 4.4).

Skert nýrnastarfsemi

Áhrif skertrar nýrnastarfsemi á útsetningu fyrir temsavíri eftir stakan 600 mg skammt af fostemsavíri voru metin í opinni rannsókn með 30 fullorðnum með eðlilega nýrnastarfsemi, vægt skerta, meðalskerta og verulega skerta nýrnastarfsemi og einstaklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi í blóðskilun (n=6 í hverjum hóp). Samkvæmt eftirfarandi kreatínínúthreinsun (CLcr): $60 \leq CLcr \leq 89$ (vægt skert), $30 \leq CLcr < 60$ (meðalskert), $CLcr < 30$ (verulega skert nýrnastarfsemi og nýrnasjúkdómur á lokastigi og blóðskilun) ml/mín hafði skert nýrnastarfsemi engin klínísk áhrif sem skipta máli á breytur lyfjahlvarfa við útsetningu (C_{max} og AUC) fyrir temsavíri (heildarmagn og óbundið). Meðalgildi óbundins temsavírs hjá hópnum með verulega skerta nýrnastarfsemi var u.þ.b. 58% hærra en hjá hópnum með eðlilega nýrnastarfsemi. Samkvæmt spá aðhvarfslíkans var meðalaukning temsavírs í plasma (óbundinn hluti) C_{max} og AUC $\leq 15\%$ og fyrir AUC $\leq 30\%$ hjá þeim sem voru með vægt skerta, meðalskerta og verulega skerta nýrnastarfsemi. C_{max} (bundið og óbundið) var lægra en C_{max} mörk við u.þ.b. 4,2 falda aukningu (7.500 ng/ml) viðurkennt gildi byggt á svörun við útsetningu fyrir temsavíri. Temsavír var ekki fjarlægð greiðlega með blóðskilun en um 12,3% af gefnum skammti voru fjarlægð í 4 klst. blóðskilun. Blóðskilun sem var hafin 4 klst. eftir gjöf temsavírs tengdist að meðaltali 46% hækkun á C_{max} fyrir heildarmagn temsavírs í plasma og að meðaltali 11% minnkun á AUC miðað við lyfjahlvörf án blóðskilunar.

Skert lifrastarfsemi

Áhrif skertrar lifrastarfsemi á útsetningu fyrir temsavíri eftir stakan 600 mg skammt af fostemsavíri voru metin í opinni rannsókn með 30 fullorðnum með eðlilega (n=12), vægt skerta, (Child-Pugh

flokkur A, n=6), meðalskerta (Child-Pugh flokkur B, n=6) og verulega skerta (Child-Pugh flokkur C, n=6) lifrarstarfsemi. Hjá sjúklingum með vægt skerta til verulega skertrar lifrarstarfsemi var aukin útsetning bæði fyrir óbundnu og heildarmagni C_{max} og AUC á bilinu 1,2- til 2,2 föld. En vegna áhrifa skertrar lifrarstarfsemi á heildarmagn og óbundið C_{max} temsavírs í plasma eru efri mörk tvíhliða 90% öryggismarkna lægri en mörk C_{max} við u.þ.b. 4,2 faldan aukningu (7.500 ng/ml) viðurkennt gildi byggt á svörum við útsetningu fyrir temsavíri (sjá kafla 5.1 Áhrif á hjartalínurit).

Kyn

Þýðisgreiningar á lyfjahvörfum leiddu ekki í ljós klínískt mikilvæg áhrif kyns á útsetningu fyrir temsavíri. Af 764 einstaklingum í greiningunni voru 216 (28%) konur.

Kynþáttur

Þýðisgreiningar á lyfjahvörfum leiddu ekki í ljós klínískt mikilvæg áhrif kynþáttar á útsetningu fyrir temsavíri.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Krabbameinsvaldandi og stökkbreytandi áhrif

Hvorki fostemsavír né temsavír ollu stökkbreytingum eða litningaskemmdum í *in vitro* prófunum í bakteríum og spendýrafrumum í rækt og smákjarnaprófum *in vivo* í rottum. Fostemsavír var ekki krabbameinsvaldandi í langtímarannsóknum eftir gjöf með magaslöngu um munn í allt að 26 vikur hjá músum og allt að 100 vikur hjá rottum.

Eiturverkanir á æxlun

Útsetning fyrir temsavíri sem nam allt að 125 faldri útsetningu hjá mönnum við ráðlagða skammta hafði ekki áhrif á frjósemi karlkyns rotta þrátt fyrir eiturverkanir á eistu og eistalyppur. Einnig hafði útsetning sem nam allt að 186 faldri útsetningu hjá mönnum við ráðlagða skammta hvorki skaðleg áhrif á frjósemi kvenkyns rotta né snemma á meðgöngu. Þegar sýnt var fram á útsetningu hjá fósturvísí/fóstri í sérstakri dreifingarrannsókn hjá ungafullum rottum við inntöku ^{14}C - fostemsavír sáust engin áhrif á þroska fósturvísí/fósturs hjá þessari dýrategund við útsetningu sem nam allt að 200 faldri útsetningu hjá mönnum við ráðlagða skammta. Hjá kaninum hafði útsetning sem nam allt að 30 faldri útsetningu hjá mönnum við ráðlagða skammta ekki heldur áhrif á þroska fósturvísí/fósturs. Hjá rottum varð þroski afkvæma fyrir og eftir got þ.m.t. kynþroski og minnisþroski ekki fyrir áhrifum við útsetningu sem nam allt að 50 faldri útsetningu hjá mönnum við ráðlagða skammta. Útsetning móður sem er allt að 130 falt AUC hjá mönnum við ráðlagða skammta minnkaði lífslíkur eftir fæðingu líklega vegna aukinnar útsetningar afkvæmis fyrir temsavíri í móðurmjólk. Temsavír finnst í mjólk hjá mjólkandi rottum og í blóði rottuunga sem fá mjólkina.

Eiturverkanir eftir endurtekna skammta

Fostemsavír hefur verið metið í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá rottum (allt að 26 vikur) og hundum (allt að 39 vikur). Fjarmælingarrannsóknir á hjarta- og æðakerfi gefa til kynna að bæði fostemsavír og temsavír lengi QT-bil að mjög litlu leyti hjá hundum (u.þ.b. 8 til 18 millisekúndur) við plasmabéttni temsavírs >2 falt C_{max} við ráðlagða skammta hjá mönnum. Meginniðurstöðurnar voru eiturverkun á eistu (hrörnun sáðpípluþekjuvefs, minnkaður hreyfanleiki sáðfrumna og breytingar á lögun), eiturverkun á nýru (lækkað sýrustig þvags, útvíkkun nýrnápípla, aukin þyngd nýra og aukið þvagmagn), eiturverkun á nýrnahettur (æðavíkkun, aukin stærð og þyngd nýrnahetta) og eiturverkun á lifur (uppsöfnun litarefna galls í lifrarsmugu og litarefna fitufúskíns í Kupfferfrumum). Þessar niðurstöður sáust aðeins hjá rottum (við altæka útsetningu sem var ≥ 30 föld miðað við 600 mg meðferðarskammt tvisvar á sólarhring hjá mönnum samkvæmt AUC), að undanskildum eituráhrifum á lifur hjá hundum (við ≥ 3 faldan útsetningu). Flest þessara áhrifa voru háð tímalengd og gengu til baka eftir að meðferð lauk.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Hýdroxýprópýlsellulósi
Hýprómellósi
Vatnsfrí kísilkvoða
Magnesíumsterat

Töfluhúð

Pólý (vinýlalkóhól)
Títandíoxíð (E171)
Makrógól 3350
Talkúm
Gult járnoxíð (E172)
Rautt járnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð fláts og innihald

Hvít háþéttipólýetýlenglös (HDPE-glös) með barnaöryggisloki úr pólýprópýleni sem er með hitainnigislagsi úr pólýetýleni. Hver pakkning inniheldur eitt eða þrjú glös, hvert með 60 forðatöflum.

Ekki er víst að báðar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 4. febrúar 2021

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

GlaxoSmithKline Manufacturing S.P.A
Strada Provinciale Asolana, 9
San Polo di Torrile
Parma, 43056
Ítalía

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Rukobia 600 mg forðatöflur
fostemsavir

2. VIRK(T) EFNI

Hver forðatafla inniheldur fostemsavir trometamin sem jafngildir 600 mg fostemsavir.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Forðatafla
60 forðatöflur

180 (3 glös með 60) forðatöflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

rukobia

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

ÁLETRUN Á GLASI

1. HEITI LYFS

Rukobia 600 mg forðatöflur
fostemsavir

2. VIRK(T) EFNI

Hver forðatafla inniheldur fostemsavir trometamin sem jafngildir 600 mg fostemsavir.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

60 forðatöflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

ViiV Healthcare BV

12. MARKADSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1518/001

EU/1/20/1518/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Rukobia 600 mg forðatöflur fostemsavír

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Rukobia og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Rukobia
3. Hvernig nota á Rukobia
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Rukobia
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Rukobia og við hverju það er notað

Rukobia inniheldur fostemsavír og er tegund HIV lyfs (retróveirulyf) sem kallast tengihemill. Það verkar á þann hátt að það binst veirunni og kemur þannig í veg fyrir að hún komist inn í blóðkornin.

Rukobia er notað ásamt öðrum retróveirulyfjum (samsett meðferð) við HIV-sýkingu hjá fullorðnum þegar meðferðarmöguleikar eru takmarkaðir (önnur retróveirulyf eru ekki nógu áhrifarík eða henta ekki).

Rukobia læknar ekki HIV-sýkingu en dregur úr veirufjölda í líkamanum og heldur honum niðri. Þar sem HIV dregur úr fjölda CD4 frumna í líkamanum, eykst fjöldi CD4 frumna að sama skapi í blóði þegar HIV er haldið niðri. CD4 frumur eru tegund hvítra blóðkorna sem gegna mikilvægu hlutverki í að berjast gegn sýkingum.

2. Áður en byrjað er að nota Rukobia

Ekki má nota Rukobia

- ef um er að ræða **ofnæmi fyrir fostemsavíri** eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- ef þú tekur eitthvert þessara lyfja:
 - **karbamazepín** eða **fenýtóín** (notað við **flogaveiki** og til að koma í veg fyrir flog)
 - **mítótan** (notað við ýmsum gerðum **krabbameins**)
 - **enzalútamíð** (notað við **krabbameini í blöðruhálskirtli**)
 - **rifampicín** (notað við nokkrum **bakteríusýkingum** eins og **berklum**)
 - lyf sem innihalda **jóhannesarjurt** (*Hypericum perforatum*) (náttúrulyf við **þunglyndi**).

➔ **Ef þú telur að eitthvað af þessu eigi við um þig skaltu ekki taka Rukobia** fyrir en þú hefur haft samráð við lækni.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Kvillar sem þarf að vera á varðbergi gagnvart

Sumir sem taka lyf við HIV-sýkingu fá aðra kvilla sem geta verið alvarlegir. Þetta er m.a.:

- sýkingar og bólga
- liðverkir, stirðleiki og beinkvillar

Þú þarft að þekkja mikilvægar vísbendingar og einkenni sem þú þarf að vera á varðbergi gagnvart þegar þú tekur Rukobia.

➔ Sjá kafla 4 í fylgiseðlinum.

Áður en byrjað er að nota Rukobia þarf læknirinn að vita

- ef þú hefur haft eða ert með **hjartasjúkdóm** eða ef þú tekur eftir óvenjulegum breytingum á hjartslætti (t.d. hröðum eða hægum hjartslætti). Rukobia getur haft áhrif á hjartslátt.
- ef þú hefur fengið eða ert með **lifrarsjúkdóm** þ.m.t. lifrabólgu B eða lifrabólgu C.

➔ **Leitaðu ráða hjá læknum** ef þetta á við um þig. Þú gætir þurft aukið eftirlit m.a. blóðrannsóknir á meðan þú tekur lyfið.

Þú þarft að fara í blóðrannsóknir reglulega

Á meðan þú tekur Rukobia mun læknirinn bóka reglulegar blóðrannsóknir til að mæla magn HIV í blóði og fylgjast með aukaverkunum. Nánari upplýsingar um þessar aukaverkanir eru í **kafla 4** í fylgiseðlinum.

Vertu í reglulegu sambandi við lækinn

Rukobia hjálpar til við að hafa stjórn á sjúkdómnum en er ekki lækning við HIV-sýkingu. Þú þarft að taka það á hverjum degi til að koma í veg fyrir að sjúkdómurinn versni. Þar sem Rukobia lækna ekki HIV-sýkingu gætirðu áfram þróað með þér aðrar sýkingar og sjúkdóma sem tengjast HIV-sýkingu.

➔ **Vertu í reglulegu sambandi við lækinn og ekki hætta að taka Rukobia** án samráðs við lækinn.

Börn og unglingar

Rukobia er ekki ráðlagt fyrir sjúklinga yngri en 18 ára þar sem það hefur ekki verið rannsakað hjá þessum hóp.

Notkun annarra lyfja samhliða Rukobia

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Ekki má nota Rukobia ásamt tilteknum öðrum lyfjum

Ekki taka Rukobia ef þú tekur einhver af þessum lyfjum:

- **karbamazepín** eða **fenýtóín** notuð við **flogaveiki** og til að koma í veg fyrir flog
- **mítótan** notað við ýmsum gerðum **krabbameins**
- **enzalútamíð** notað við **krabbameini í blöðruhálskirtli**
- **rifampicín** notað við **nokkrum bakteríusýkingum** t.d. **berklum**
- lyf sem innihalda **jóhannesarjurt** (*Hypericum perforatum*) (náttúruylf við **þunglyndi**).

Ekki er ráðlagt að nota þetta lyf með Rukobia:

- elbasvír/grazoprevír sem er notað við **lifrabólgu C**.

➔ **Láttu lækinn eða lyfjafræðing** vita ef þú færð meðferð með þessu lyfi.

Sum lyf geta haft áhrif á hvernig Rukobia virkar

eða aukið líkur á aukaverkunum. Rukobia getur einnig haft áhrif á hvernig önnur lyf virka.

Láttu lækninn vita ef þú notar eitthvert eftirtalinna lyfja:

- amiodarón, disópýramíð, íbutilíd, prókainamíð, kínidín eða sótalól, sem eru notuð við **hjartasjúkdómum**
- **statín** (atorvastatín, flúvastatín, pitavastatín, rósuvastatín og simvastatín) notuð til að **lækka kólesteról**
- etínýlestradíól notað sem **getnaðarvörn**
- tenófóvír alafenamíð sem er **veirulyf**.

→ **Láttu lækninn eða lyfjafræðinginn** vita ef þú tekur eitthvert þessara lyfja. Læknirinn getur ákveðið að aðlaga skammtinn eða að þú þurfir aukið eftirlit.

Meðganga

Við **meðgöngu**, **grun um þungun** eða **ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækninum** áður en lyfið er notað. **Læknirinn** ræðir við þig um ávinning og áhættu fyrir barnið af því að taka Rukobia á meðgöngu.

Brjóstgjöf

Ekki er mælt með brjóstgjöf hjá konum með HIV þar sem HIV-smit getur borist til barnsins með brjóstamjólkinni.

Ekki er vitað hvort innihaldsefni Rukobia geti borist í brjóstamjólk og skaðað barnið.

Ef þú ert með barn á brjósti eða fhugar brjóstgjöf átt þú að **ræða það við lækninn eins fljótt og auðið er**.

Akstur og notkun véla

Rukobia getur valdið svima og haft aðrar aukaverkanir sem draga úr árvekni.

Ekki aka eða nota vélar nema þú sért viss um að lyfið hafi ekki áhrif á þig.

3. Hvernig nota á Rukobia

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækninum eða lyfjafræðingi.

- **Venjulegur skammtur** af Rukobia er ein 600 mg tafla tvisvar á sólarhring.
- **Rukobia á að gleypa í heilu lagi** með vökva. **Töflurnar á ekki að tryggja, mylja eða brjóta** – ef það er gert getur lyfið losnað of hratt út í líkamann.
- Rukobia má taka **með mat eða án**.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Leitaðu til læknisins eða lyfjafræðings ef teknar eru of margar töflur af Rukobia. Ef hægt er skaltu sýna Rukobia-umbúðirnar.

Ef gleymist að taka Rukobia

Taktu lyfið um leið og þú manst eftir því. Ef tími er kominn til að taka næsta skammt á þó að sleppa skammtinum sem gleymdist og fylgja venjulegri áætlun. **Ekki á að tvöfalda skammt** til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef þú ert ekki viss um hvað eigi að gera skaltu ræða við **lækninn eða lyfjafræðing**.

Ef hætt er að nota Rukobia

Ekki hætta að nota Rukobia án þess að ræða við lækninn.

Taktu Rukobia eins lengi og lækurinn mælir með til að hafa stjórn á HIV-sýkingunni og koma í veg fyrir að ástand þitt versni. Ekki hætta nema lækurinn ráðleggi það.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Þess vegna er mjög mikilvægt að þú ræðir við lækurinn um allar breytingar sem verða á heilsufari þínu.

Einkenni sýkingar og bólgu eru algeng (geta komið fyrir allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

Fólk með HIV-sýkingu á háu stigi (alnæmi) er með veiklað ónæmiskerfi og er því líklegra til að fá alvarlegar sýkingar (*tækifærissýkingar*). Þegar það hefur meðferð verður ónæmiskerfið sterkara og því byrjar líkaminn að berjast gegn sýkingum.

Einkenni sýkingar og bólgu geta komið fram vegna:

- gamalla, dulinna sýkinga sem blossa upp aftur þegar líkaminn byrjar að berjast gegn þeim
- þess að ónæmiskerfið ræðst ranglega á heilbrigða líkamsvefi (sjálfsofæmissjúkdómar).

Einkenni sjálfsofæmissjúkdóma geta komið fram mörgum mánuðum eftir að þú byrjar að taka lyf við HIV-sýkingunni.

Einkenni geta verið:

- **vöðvaslappleiki** og/eða **verkur**
- **liðverkur** eða **bólga**
- **máttleysi** sem byrjar í höndum og fótum og færist upp að búknunum
- **hjartsláttarónot** eða **skjálfti**
- **óhemjumikið eirðarleysi** og **hreyfingar** (ofvirkni).

Ef þú færð einhver sýkingar- eða bólgueinkenni eða ef þú tekur eftir ofangreindum einkennum:

- ➔ **Segðu læknum tafarlaust frá því.** Ekki taka önnur lyf við sýkingunni án þess að ræða við lækurinn.

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- ógleði
- niðurgangur
- uppköst
- magaverkur
- höfuðverkur
- útbrot.
- ➔ **Látið lækurinn vita** um allar aukaverkanir.

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- meltingartruflanir
- orkuleysi
- hjartsláttartruflanir, sjást á hjartalínuriti (lenging QT-bils)
- vöðvaverkur
- syfja
- sundl
- truflanir á bragðskyni
- vindgangur
- svefnerfiðleikar
- kláði.

→ **Látið lækninn vita** um allar aukaverkanir.

Sumar aukaverkanir sjást aðeins með blóðrannsókn og koma ekki endilega fram um leið og byrjað er að taka Rukobia.

Algengar aukaverkanir sem geta komið fram í blóðrannsóknnum eru:

- aukin ensím sem myndast í vöðvum (kreatínínasi, merki um vöðvaskemmdir)
- aukið kreatínín, merki um hve vel nýrun starfa
- aukin ensím sem myndast í lifur (transamínasar, merki um lifrarskemmd).

Aðrar aukaverkanir sem geta komið fram í blóðrannsóknnum

Aðrar aukaverkanir hafa komið fram hjá sumu fólki en ekki er vitað hver nákvæm tíðni þeirra er:

- hækkun bilirúbíns (efni sem lifrin myndar) í blóði.

Liðverkir, stirðleiki og beinkvillar

Þeir sem eru á samsettri meðferð við HIV geta þróað með sér það sem nefnist beindrep. Beindrep felur í sér að beinvefur deyr vegna minnkaðs blóðflæðis til beinsins. Meiri líkur eru á þessum sjúkdómi hjá þeim sem:

- hafa verið lengi á samsettri meðferð
- taka einnig bólgueyðandi lyf sem nefnast barksterar
- drekka áfengi
- erum með mjög veiklað ónæmiskerfi
- eru í ofþyngd.

Merki um beindrep eru m.a.:

- stirðleiki í liðum
- verkir og sársauki í liðum (sérstaklega mjöðm, hné eða öxl)
- erfiðleikar við hreyfingu.

Ef einhverra þessara einkenna verður vart:

→ **Látið lækninn vita.**

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Rukobia

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og glasinu á eftir EXP.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Rukobia inniheldur

- Virka innihaldsefnið er fostemsavír. Hver forðatafla inniheldur fostemsavír trómetamín sem jafngildir 600 mg af fostemsavíri.
- Önnur innihaldsefni eru hýdroxýprópýlsellulósi, hýprómellósi, vatnsfrí kísilkvoða, magnesíumsterat, pólý (vínýlalkóhól), títandíoxíð (E171), makrógól 3350, talkúm, gult járnnoxíð (E172) og rautt járnnoxíð (E172).

Lýsing á útliti Rukobia og pakkningastærðir

Rukobia 600 mg forðatöflur eru drapplitaðar, tvíkúptar sporöskjulaga töflur u.þ.b. 19 mm langar, 10 mm breiðar og 8 mm þykkar, filmuhúðaðar og merktar með „SV 1V7“ á annarri hliðinni.

Hver pakkning inniheldur eitt eða 3 glös, hvert með 60 forðatöflum.

Ekki er víst að báðar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

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
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Österreich

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

Polska

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

Portugal

VIIHVIV HEALTHCARE, UNIPessoal, LDA
Tel: + 351 21 094 08 01
viiiv.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
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu>.