

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rukobia 600 mg depottabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver depottablett inneholder fostemsavirtrometamin tilsvarende 600 mg fostemsavir.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Depottablett

Beige, filmdrasjerte, bikonvekse, ovale tabletter med ca. 19 mm lengde, 10 mm bredde og 8 mm tykkelse og preget med «SV 1V7» på én side.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Rukobia, i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler, er indisert for behandling av voksne med multilegemiddelresistent hiv-1-infeksjon som det ellers ikke er mulig å etablere et suppressivt antiviralt regime for (se pkt. 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Rukobia skal forskrives av leger med erfaring i håndtering av hiv-infeksjon.

Dosering

Anbefalt dose er 600 mg fostemsavir to ganger daglig.

Glemte doser

Hvis pasienten glemmer å ta en dose med fostemsavir, skal pasienten ta den glemte dosen så snart pasienten husker på den, med mindre det er snart på tide å ta den neste dosen. I så fall skal den glemte dosen hoppes over, og den neste dosen skal tas i henhold til den vanlige tidsplanen. Pasienten skal ikke ta dobbel dose for å veie opp for den glemte dosen.

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 4.4 og 5.2.).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller som behandles med hemodialyse (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av fostemsavir hos barn og unge under 18 år har ennå ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.2, men ingen doseanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Fostemsavir kan tas med eller uten mat (se pkt. 5.2). Depottabletten skal svelges hel med vann og skal ikke tygges, knuses eller deles.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Samtidig administrering av sterke CYP3A-indusere, inkludert, men ikke begrenset til: karbamazepin, fenytoin, mitotan, enzalutamid, rifampicin og johannesurt (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Immunrekonstitusjonsinflammasjonssyndrom

Hos hiv-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av antiretroviral behandling (ART) kan det oppstå en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske infeksjoner, og denne kan medføre alvorlige kliniske tilstander eller forverring av symptomer. Slike reaksjoner har særlig vært sett i løpet av de første ukene eller månedene etter oppstart av ART. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinit, generaliserte og/eller fokale mykobakterielle infeksjoner og Pneumocystis jiroveci-pneumoni (tidligere *P. carinii*). Ethvert symptom på inflammasjon må utredes med én gang, og om nødvendig bør behandling startes. Autoimmune sykdommer (som f.eks. Graves' sykdom, autoimmun hepatitt, polymyositt og Guillain-Barré-syndrom) har også blitt rapportert å forekomme i den immune reaktiveringsfasen. Tidsforløpet er imidlertid mer variabelt, og disse tilstandene kan inntreffe mange måneder etter behandlingsstart og kan noen ganger være en atypisk presentasjon.

QTc-forlengelse

Det har blitt vist at en supratherapeutisk dose (med en C_{max} ca. 4,2 ganger den terapeutiske dosen) med fostemsavir kan forlenge QTc-intervallet ved EKG betydelig (se pkt. 5.1). Fostemsavir skal brukes med varsomhet hos pasienter som har en historikk med forlenget QT-intervall, når det administreres samtidig med et legemiddel med kjent risiko for torsade de pointes (f.eks. amiodaron, disopyramid, ibutilid, prokainamid, kinidin eller sotalol), eller hos pasienter med relevant allerede eksisterende hjertesykdom. Eldre pasienter kan være mer utsatt for legemiddelindusert forlengelse av QT-intervallet.

Pasienter med samtidig hepatitt B- eller C-virusinfeksjon

Overvåking av leverkjemi anbefales hos pasienter med samtidig hepatitt B- og/eller C-infeksjon. Pasienter som har kronisk hepatitt B eller C og som får antiretroviral kombinasjonsbehandling, har økt risiko for alvorlige og potensielt fatale leverbivirkninger. Ved eventuell samtidig antiviral behandling av hepatitt B eller C, se også den relevante produktinformasjonen for disse legemidlene.

Oppportunistiske infeksjoner

Pasienter skal informeres om at fostemsavir eller enhver annen antiretroviral terapi ikke kurerer hiv-infeksjon, og at de fremdeles kan få opportunistiske infeksjoner og andre hiv-infeksjonsrelaterte komplikasjoner. Pasienter skal derfor fortsatt være under nøye klinisk overvåking av leger med erfaring i behandling av disse assosierte hiv-sykdommene.

Overføring av hiv

Selv om effektiv viral suppresjon med antiretroviral terapi har vist seg å redusere risikoen for seksuell overføring betydelig, kan ikke risikoen utelukkes. Forsiktighet skal utvises for å hindre overføring, ved å følge nasjonale retningslinjer.

Osteonekrose

Selv om etiologien anses for å være multifaktoriell (inkludert bruk av kortikosteroider, bifosfonater, alkoholforbruk, alvorlig immunsuppresjon, høyere kroppsmasseindeks), har det blitt rapportert om tilfeller av osteonekrose hos pasienter med fremskreden hiv-sykdom og/eller langvarig eksponering for antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART). Pasienter skal informeres om å rådføre seg med lege dersom de opplever leddsmertesmerter og smerter, leddstivhet eller bevegelsesvansker.

Begrenset omfang av antiviral aktivitet

In vitro data indikerer at den antivirale aktiviteten til temsavir er begrenset til hiv-1 gruppe M-stammer. Rukobia skal ikke brukes til å behandle infeksjoner som skyldes andre hiv-1-stammer enn de som hører til gruppe M (se pkt. 5.1).

Innenfor hiv-1 gruppe M er det betydelig redusert aktivitet mot CRF01_AE-virus. Tilgjengelige data indikerer at denne undertypen har naturlig forekommende resistens mot temsavir (se pkt. 5.1). Det anbefales at Rukobia ikke brukes til å behandle infeksjoner som skyldes hiv-1 gruppe M undertype CRF01_AE-stammer.

Interaksjoner med andre legemidler

Samtidig administrasjon av fostemsavir med elbasvir/grazoprevir anbefales ikke, da økt konsentrasjon av grazoprevir kan øke risikoen for forhøyet ALAT (se pkt. 4.5).

Doseendring og/eller varsom dosetitrering anbefales for visse statiner som er substrater til OATP1B1/3 eller BCRP (rosuvastatin, atorvastatin, pitavastatin, simvastatin og fluvastatin), ved samtidig administrering med fostemsavir (se pkt. 4.5).

Når fostemsavir ble samtidig administrert med orale prevensjonsmidler, økte temsavir konsentrasjonene av etinyløstradiol. Doser ved østrogenbasert behandling, inkludert orale prevensjonsmidler, skal ikke inneholde mer enn 30 µg med etinyløstradiol per dag hos pasienter som får fostemsavir (se pkt. 4.5). Det må utvises forsiktighet, særlig hos pasienter med ekstra risikofaktorer for tromboembolisme.

Når fostemsavir administreres samtidig med tenofoviralafenamid (TAF), forventes temsavir å øke plasmakonsentrasjonen av TAF gjennom hemming av OATP1B1/3 og/eller BCRP. Den anbefalte dose av TAF er 10 mg ved samtidig administrering med fostemsavir (se pkt. 4.5).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekten av andre legemidler på farmakokinetikken til temsavir

Temsavir er et substrat til P-glykoprotein (P-gp) og brystkreft-resistensprotein (BCRP), men ikke til organiske aniontransportører OATP1B1 eller OATP1B3. Dets biotransformasjon til to sirkulerende metabolitter, BMS-646915 og BMS-930644, medieres av henholdsvis uidentifiserte esteraser (36,1 %) og cytokrom P₄₅₀ (CYP)3A4-enzym (21,2 %).

Da fostemsavir ble administrert samtidig med den sterke CYP3A-induseren rifampicin, ble det observert en signifikant reduksjon av temsavirkonsentrasjon i plasma. Det kan også forekomme signifikant reduksjon av temsavirkonsentrasjon i plasma når fostemsavir administreres samtidig med andre sterke CYP3A-indusere, en reduksjon som kan føre til tap av virologisk respons (se pkt. 4.3).

Fostemsavir kan administreres samtidig med sterke CYP3A4-, BCRP- og/eller P-gp-hemmere (f.eks. klaritromycin, itraconazol, posakonazol og vorikonazol) uten dosejustering, basert på resultatene fra kliniske legemiddelinteraksjonsstudier med kobicistat og ritonavir.

Effekten av temsavir på farmakokinetikken til andre legemidler

In vitro hemmet temsavir OATP1B1 og OATP1B3 (IC_{50} = henholdsvis 32 og 16 μ M). Temsavir og dets to metabolitter (BMS-646915 og BMS-930644) hemmet i tillegg BCRP (IC_{50} = henholdsvis 12, 35 og 3,5 til 6,3 μ M). Basert på disse dataene forventes temsavir å påvirke farmakokinetikken til virkestoffer som er substrater til OATP1B1/3 eller BCRP (f.eks. rosuvastatin, atorvastatin, simvastatin, pitavastatin og fluvastatin). Doseendringer og/eller varsom dosetitrering anbefales derfor for visse statiner.

Interaksjonstabell

Utvalgte legemiddelinteraksjoner presenteres i tabell 1. Anbefalingene bygger på enten legemiddelinteraksjonsstudier eller forutsagte interaksjoner basert på forventet interaksjonsstyrke og potensialet for alvorlige bivirkninger eller tap av effekt. (Forkortelser: \uparrow = økning, \downarrow = reduksjon, \leftrightarrow = ingen signifikant endring, AUC = området under konsentrasjon versus tid-kurven, C_{max} = maksimal observert konsentrasjon, C_{τ} = konsentrasjonen ved enden av doseintervallet, * = bruk av tverrstudie-sammenligninger på historiske farmakokinetiske data).

Tabell 1: Interaksjoner

Samtidig administrert legemiddel etter terapeutisk område	Effekt på konsentrasjon av temsavir eller samtidig administrert legemiddel	Anbefaling vedrørende samtidig administrering
Antivirale legemidler mot hiv-1		
<i>Ikke-nukleosid revers transkriptasehemmer</i>		
Efavirenz (EFV)	Temsavir \downarrow (induksjon av CYP3A- enzymer) ¹	Denne interaksjonen har ikke blitt studert. Efavirenz forventes å redusere temsavirkonsentrasjonene i plasma. Det er ikke nødvendig med dosejustering.
Etravirin (ETR) uten forsterkede proteasehemmere	Temsavir \downarrow AUC \downarrow 50 % C_{max} \downarrow 48 % C_{τ} \downarrow 52 % (induksjon av CYP3A- enzymer) ¹ ETR \leftrightarrow	Etravirin reduserte temsavirkonsentrasjonene i plasma. Det er ikke nødvendig med dosejustering av noen av legemidlene.
Nevirapin (NVP)	Temsavir \downarrow (induksjon av CYP3A- enzymer) ¹	Denne interaksjonen har ikke blitt studert. Nevirapin forventes å redusere temsavirkonsentrasjonene i plasma. Det er ikke nødvendig med dosejustering.
<i>Nukleosid revers transkriptasehemmer</i>		
Tenofoviridisoprosil (TDF)	Temsavir \leftrightarrow AUC \leftrightarrow C_{max} \downarrow 1 % C_{τ} \uparrow 13 % Tenofovir \uparrow AUC \uparrow 19 % C_{max} \uparrow 18 % C_{τ} \uparrow 28 %	Det er ikke nødvendig med dosejustering av noen av legemidlene.

Samtidig administrert legemiddel etter terapeutisk område	Effekt på konsentrasjon av temsavir eller samtidig administrert legemiddel	Anbefaling vedrørende samtidig administrering
Tenofoviralfenamid (TAF)	TAF ↑ (hemming av OATP1B1/3 og/eller BCRP)	Denne interaksjonen har ikke blitt studert. Temsavir forventes å øke tenofoviralfenamid-konsentrasjonene i plasma. Den anbefalte dosen av TAF er 10 mg ved samtidig administrering med fostemsavir.
<i>Proteasehemmer</i>		
Atazanavir (ATV) / ritonavir (RTV)	Temsavir ↑ AUC ↑ 54 % C _{max} ↑ 68 % C _τ ↑ 57 % (hemming av CYP3A-enzymmer og P-gp) ¹ ATV ↔ RTV ↔	Atazanavir/ritonavir økte temsavirkonsentrasjonene. Det er ikke nødvendig med dosejustering av noen av legemidlene.
Darunavir (DRV) / kobicistat	Temsavir ↑ AUC ↑ 97 % C _{max} ↑ 79 % C _τ ↑ 124 % (hemming av CYP3A-enzymmer, P-gp og/eller BCRP) ¹	Darunavir/kobicistat økte temsavirkonsentrasjonene i plasma. Det er ikke nødvendig med dosejustering.
Darunavir (DRV) / ritonavir	Temsavir ↑ AUC ↑ 63 % C _{max} ↑ 52 % C _τ ↑ 88 % (hemming av CYP3A-enzymmer og P-gp) ¹ DRV ↔ AUC ↓ 6 % C _{max} ↓ 2 % C _τ ↓ 5 % RTV ↔ AUC ↑ 15 % C _{max} ↔ C _τ ↑ 19 %	Darunavir/ritonavir økte temsavirkonsentrasjonene i plasma. Det er ikke nødvendig med dosejustering av noen av legemidlene ved samtidig administrering.
Darunavir (DRV) / ritonavir + etravirin	Temsavir ↑ AUC ↑ 34 % C _{max} ↑ 53 % C _τ ↑ 33 % Darunavir ↓ AUC ↓ 6 % C _{max} ↓ 5 % C _τ ↓ 12 % Ritonavir ↑ AUC ↑ 9 % C _{max} ↑ 14 %	Darunavir/ritonavir administrert samtidig med etravirin økte temsavirkonsentrasjonene i plasma. Det er ikke nødvendig med dosejustering av noen av legemidlene ved samtidig administrering.

Samtidig administrert legemiddel etter terapeutisk område	Effekt på konsentrasjon av temsavir eller samtidig administrert legemiddel	Anbefaling vedrørende samtidig administrering
	$C_t \uparrow 7\%$ Etravirin \leftrightarrow $AUC \uparrow 28\%$ $C_{max} \uparrow 18\%$ $C_t \uparrow 28\%$	
<i>Farmakokinetisk forsterker</i>		
Kobicistat (COBI)	Temsavir \uparrow $AUC \uparrow 93\%$ $C_{max} \uparrow 71\%$ $C_t \uparrow 136\%$ (hemming av CYP3A-enzymmer, P-gp og/eller BCRP) ¹	Kobicistat økte temsavirkonsentrasjonene i plasma. Det er ikke nødvendig med dosejustering.
Ritonavir	Temsavir \uparrow $AUC \uparrow 45\%$ $C_{max} \uparrow 53\%$ $C_t \uparrow 44\%$ (hemming av CYP3A og P-gp) ¹ RTV \leftrightarrow	Ritonavir økte temsavirkonsentrasjonene i plasma. Det er ikke nødvendig med dosejustering av noen av legemidlene.
<i>Andre</i>		
Maraviroc (MVC)	Temsavir \leftrightarrow $C_{max} \uparrow 13\%$ $AUC \uparrow 10\%$ $C_t \downarrow 10\%$ MVC \leftrightarrow $AUC \uparrow 25\%$ $C_{max} \uparrow 1\%$ $C_t \uparrow 37\%$	Det er ikke nødvendig med dosejustering av noen av legemidlene.
Raltegravir (RAL)	Temsavir \leftrightarrow * RAL \leftrightarrow *	Det er ikke nødvendig med dosejustering av noen av legemidlene.
Andre legemidler		
Buprenorfin/nalokson	Buprenorfin \leftrightarrow $AUC \uparrow 30\%$ $C_{max} \uparrow 24\%$ Norbuprenorfin \leftrightarrow $AUC \uparrow 39\%$ $C_{max} \uparrow 24\%$	Det er ikke nødvendig med dosejustering.
Metadon	Metadon \leftrightarrow R-metadon $AUC \uparrow 13\%$ $C_{max} \uparrow 15\%$ S-metadon $AUC \uparrow 15\%$	Det er ikke nødvendig med dosejustering.

Samtidig administrert legemiddel etter terapeutisk område	Effekt på konsentrasjon av temsavir eller samtidig administrert legemiddel	Anbefaling vedrørende samtidig administrering
	C_{max} ↑ 15 %	
H ₂ -reseptorantagonister: famotidin	Temsavir ↔ AUC ↑ 4 % C_{max} ↑ 1 % C_t ↓ 10 %	Det er ikke nødvendig med dosejustering ved kombinerings med legemidler som øker gastrisk pH.
Orale prevensjonsmidler: etinyløstradiol (EE)	EE ↑ AUC ↑ 39 % C_{max} ↑ 40 % (hemming av CYP-enzymene og/eller BCRP) ¹	EE skal ikke overstige 30 µg daglig. Man rådes til å utvise forsiktighet, særlig hos pasienter med ekstra risikofaktorer for tromboemboliske hendelser (se pkt.4.4).
Noretindronacetat (NE)	NE ↔ AUC ↑ 8 % C_{max} ↑ 8 %	Det er ikke nødvendig med dosejustering.
Rifabutin	Temsavir ↓ AUC ↓ 30 % C_{max} ↓ 27 % C_t ↓ 41 % (induksjon av CYP3A-enzymene) ¹	Rifabutin reduserte temsavirkonsentrasjonene i plasma. Det er ikke nødvendig med dosejustering.
Rifabutin + ritonavir	Temsavir ↑ AUC ↑ 66 % C_{max} ↑ 50 % C_t ↑ 158 %	Rifabutin administrert samtidig med ritonavir økte temsavirkonsentrasjonene i plasma. Det er ikke nødvendig med dosejustering.
Rifampicin	Temsavir ↓ AUC ↓ 82 % C_{max} ↓ 76 % (induksjon av CYP3A-enzymene)	Samtidig administrering med rifampicin kan føre til tap av virologisk respons på grunn av en signifikant reduksjon av temsavirkonsentrasjonene i plasma forårsaket av sterk CYP3A4-induksjon. Samtidig bruk av fostemsavir og rifampicin er derfor kontraindisert. Selv om det ikke har blitt studert, er samtidig bruk av fostemsavir og andre sterke CYP3A4-indusere kontraindisert (se pkt. 4.3).
HMG-CO-A-reduktasehemmere: Rosuvastatin Atorvastatin Pitavastatin Fluvastatin Simvastatin	Rosuvastatin ↑ AUC ↑ 69 % C_{max} ↑ 78 % (hemming av OATP1B1/3 og/eller BCRP)	Samtidig administrering av fostemsavir øker konsentrasjonene av rosuvastatin i plasma fordi temsavir hemmer OATP1B1/3 og/eller BCRP. Bruk derfor den laveste mulige startdosen med rosuvastatin, med nøye overvåkning. Selv om dette ikke har blitt studert, bør det brukes lavest mulig startdose av andre statiner som er substrater til OATP1B1/3 og/eller BCRP med nøye overvåkning med tanke på HMG-CoA-reduktasehemmerassosierte bivirkninger.

Samtidig administrert legemiddel etter terapeutisk område	Effekt på konsentrasjon av temsavir eller samtidig administrert legemiddel	Anbefaling vedrørende samtidig administrering
Pravastatin	Pravastatin ↑	Selv om det ikke har blitt studert, forventes det ikke noen klinisk relevant økning i pravastatinkonsentrasjon i plasma, da dette midlet ikke er et substrat til BCRP. Det er ikke nødvendig med dosejustering.
Direktevirkende antivirale legemidler mot hepatitt C-virus (HCV-DAA-er): Elbasvir/grazoprevir	Grazoprevir ↑ (hemming av OATP1B1/3)	Denne interaksjonen har ikke blitt studert. Temsavir kan øke konsentrasjonen av grazoprevir i plasma til et klinisk relevant nivå fordi temsavir hemmer OATP1B1/3. Samtidig administrasjon av fostemsavir med elbasvir/grazoprevir anbefales ikke, da økt konsentrasjon av grazoprevir kan øke risikoen for forhøyet ALAT.
Sofosbuvir Ledipasvir Velpatasvir Voksilaprevir Ombitasvir Paritaprevir Dasabuvir Glekaprevir Pibrentasvir Daklatasvir	HCV-DAA ↑	Selv om det ikke har blitt studert, kan temsavir øke plasmakonsentrasjonen av andre HCV-DAA-er. Det er ikke nødvendig med dosejustering.

¹Potensiell(e) mekanisme(r) for legemiddelinteraksjoner

QT-forlengende legemidler

Det er ingen informasjon tilgjengelig om potensialet for en farmakodynamisk interaksjon mellom fostemsavir og legemidler som forlenger QTc-intervallet i EKG. Basert på en studie av friske personer, hvor en supraterapeutisk dose med fostemsavir forlenget QTc-intervallet, skal imidlertid fostemsavir brukes med varsomhet når det administreres samtidig med et legemiddel som har kjent risiko for torsade de pointes (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data (utfallet av mindre enn 300 graviditeter) på bruk av fostemsavir hos gravide kvinner.

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet ved de eksponeringsnivåene for temsavir som ligger innenfor anbefalt human dose (RHD) (se punkt 5.3). Hos gravide rotter krysser fostemsavir og/eller dets metabolitter livmoren og distribueres til alt føtalt vev.

Som en forholdsregel er det anbefalt å unngå bruk av Rukobia under graviditet.

Amming

Det anbefales at kvinner med hiv-infeksjon ikke under noen omstendighet ammer sine spedbarn, dette for å unngå overføring av hiv.

Det er ukjent om fostemsavir/temsavir blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige toksikokinetiske data fra ammende rotter har vist utskillelse av fostemsavir/temsavir i melk (se pkt. 5.3).

Fertilitet

Det finnes ingen data om effektene av fostemsavir på fertilitet hos menn eller kvinner. Dyrestudier indikerer ingen effekter av fostemsavir på fertilitet hos menn eller kvinner ved klinisk relevante doser (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Fostemsavir har en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter skal informeres om at det har blitt rapportert om hodepine, svimmelhet og døsighet under behandling med fostemsavir (se pkt. 4.8). Det skal tas hensyn til pasientens kliniske status og fostemsavirs bivirkningsprofil ved vurdering av pasientens evne til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Den alvorligste bivirkningen var immunrekonstitusjonsinflammasjonssyndrom (se pkt. 4.4). De vanligste bivirkningene under behandling var diaré (24 %), hodepine (17 %), kvalme (15 %), utslett (12 %), abdominalsmerter (12 %) og oppkast (11 %).

Bivirkningstabell

Bivirkningene som har blitt påvist i kliniske utprøvinger, er oppført i tabell 2 etter organklasser og frekvens. Frekvensene er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$).

Tabell 2: Bivirkningstabell

Organklasser	Frekvens¹	Bivirkninger
Forstyrrelser i immunsystemet	Vanlige	Immunrekonstitusjonssyndrom ² (se pkt. 4.4)
Psykiatriske lidelser	Vanlige	Insomni
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Hodepine
	Vanlige	Svimmelhet, døsigheit, dysgeusi
Hjertesykdommer	Vanlige	Forlenget QT-intervall ved EKG (se pkt. 4.4)
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Diaré, kvalme, abdominalsmerter ³ , oppkast
	Vanlige	Dyspepsi, flatulens
Sykdommer i lever og galleveier	Vanlige	Økt transaminase ⁴
Hud- og underhudssykdommer	Svært vanlige	Utslett ⁵
	Vanlige	Pruritus ⁶
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vanlige	Myalgi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Fatigue
Undersøkelser	Vanlige	Økt kreatinin i blod, økt kreatinfosfokinase i blod

¹ Beregnet på grunnlag av sikkerhetsdata fra 570 personer (n = 370 fra fase III-studie [BRIGHT] ved 144 uker, og n = 200 fra fase IIb-studie med gjennomsnittlig varighet 174 uker).

² Inkluderer immunrekonstitusjonsinflammasjonssyndrom i sentralnervesystemet og immunrekonstitusjonssyndrom.

³ Inkluderer ubehag i abdomen, smerter i abdomen og smerter i øvre abdomen.

⁴ Inkluderer økning i ALAT, ASAT, hepatiske enzymer og transaminaser.

⁵ Inkluderer utslett, erytematøst utslett, generalisert utslett, makulært utslett, makulopapulært utslett, papulært utslett, pruritisks utslett og vesikulært utslett.

⁶ Inkluderer pruritus og generalisert pruritus.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Endringer i laboratorieverdier

Det ble observert økt kreatinfosfokinase (CPK) etter behandling med fostemsavir, hovedsakelig mild eller moderat. Disse endringene var sjelden knyttet til klager forbundet med muskler eller skjelett og anses ikke for å være klinisk relevante.

Klinisk relevante økninger i serumkreatinin har primært funnet sted hos pasienter som har identifiserbare risikofaktorer knyttet til nedsatt nyrefunksjon, inkludert en medisinsk forhistorie med nyresykdom og/eller samtidig medisinerings med legemidler som er kjent for å øke kreatininnivået. Det har ikke blitt påvist noen årsakssammenheng mellom fostemsavir og økt serumkreatinin.

Asymptomatiske forhøyelser av kreatinin, kreatinfosfokinase og leverenzymene var hovedsakelig av grad 1 eller 2 og krevde ikke behandlingsavbrudd.

Det har blitt observert økninger av direkte (konjugert) bilirubin etter behandling med fostemsavir. Tilfeller med klinisk signifikans var mindre vanlige og ble konfundert av interkurrente alvorlige komorbiditetshendelser som ikke hadde sammenheng med doseringen av studielegemidlet (f.eks. sepsis, kolangiokarsinom eller andre komplikasjoner av samtidig viral hepatitt-infeksjon). I de øvrige rapportene var forhøyelse av direkte bilirubin (uten klinisk gulst) vanligvis kortvarig, forekom uten økninger i levertransaminaser og løste seg under fortsatt behandling med fostemsavir.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Det finnes ingen spesifikk behandling for overdosering med fostemsavir. Ved overdosering anbefales det at pasienten overvåkes for tegn og symptomer på bivirkninger, og gis egnet symptomatisk behandling. Standard støttende tiltak skal tas i bruk etter behov, inkludert overvåkning av vitale tegn og observasjon av klinisk status hos pasienten. Siden temsavir er sterkt bundet til plasmaproteiner, er det usannsynlig at signifikante mengder kan fjernes ved dialyse.

Ytterligere behandling gis i henhold til kliniske indikasjoner eller som anbefalt av Giftinformasjonen, der dette er tilgjengelig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antivirale midler til systemisk bruk, andre antivirale midler, ATC-kode: J05AX29.

Virkningsmekanisme

Fostemsavir er en prodrug uten signifikant antiviral aktivitet som hydrolyseres til den aktive komponenten, temsavir, ved spaltning av en fosfonooksymetylgruppe *in vivo* (se pkt. 5.2). Temsavir binder seg direkte til gp120-subenheten i hiv-1-membranglykoprotein gp160 og hemmer selektivt interaksjon mellom viruset og cellulær CD4-reseptor, slik at viruset hindres i å trenge inn i og infisere vertsceller.

Farmakodynamiske effekter

Antiviral aktivitet i cellekultur

Temsavir viste varierende aktivitet på tvers av hiv-1-undertyper. IC₅₀-verdi for temsavir varierte fra 0,01 til > 2000 nM mot kliniske isolater av undertypene A, B, B', C, D, F, G og CRF01_AE i PBMC-er. Temsavir var ikke aktivt mot hiv-2. På grunn av høye frekvenser av polymorfisme S375H (98 %) og S375M/M426L/M434I (100 %) er temsavir ikke aktiv mot gruppe O og gruppe N (se pkt. 4.4).

Mot et panel på 1337 kliniske isolater i PhenoSense Entry-analysen var gjennomsnittlig IC₅₀-verdi på 1,73 nM (varierte fra 0,018 til > 5000 nM). Isolatene som ble testet inkluderte 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). Undertype CRF01_AE var assosiert med høyere IC₅₀-verdier (5/5 isolater med IC₅₀-verdier > 100 nM for temsavir). CRF01_AE anses på grunnlag av tilgjengelige data for å være naturlig resistent mot temsavir, på grunn av polymorfismer ved posisjonene S375H og M475I (se nedenfor).

Antiviral aktivitet i kombinasjon med andre antivirale midler

Når testet med temsavir *in vitro*, ble det ikke observert noen antagonisme mot abakavir, didanosin, emtricitabin, lamivudin, stavudin, tenofoviridisoproksil, zidovudin, efavirenz, nevirapin, atazanavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, enfuvirtid, maraviroc, ibalizumab, delavirdin, rilpivirin, darunavir, dolutegravir eller raltegravir. I tillegg synes ikke antivirale legemidler uten inherent anti-hiv-aktivitet (entekavir, ribavirin) å ha noen virkning på temsavirs aktivitet.

Resistens in vitro

Seriell dyrking av laboratoriestammene LAI, NL₄₋₃ eller Bal i økende konsentrasjon av temsavir (TMR) over 14 til 49 dager førte til gp120-substitusjon ved L116, A204, M426, M434 og M475. Fenotyper av rekombinante LAI-virus som inneholder TMR-utvalgte substitusjoner, ble undersøkt. Fenotyper av virus med substitusjoner ved posisjon S375 som ble identifisert i prøver før behandling i kliniske studier av fostemsavir, ble i tillegg vurdert. Fenotypene av de som ble ansett for å være klinisk relevante, er ført opp i tabellen nedenfor (tabell 3).

Tabell 3: Fenotyper av rekombinante LAI-virus som inneholder klinisk relevante gp120-substitusjoner

Substitusjoner	Foldendring (FC) vs. villtype EC50	Frekvens i 2018 LANL-database %
Villtype	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

Merk: Fenotypen til substitusjoner ved L116 og A204 har blitt utelatt fra tabellen fordi de ikke anses å være klinisk relevante.

Temsavir forble aktiv mot laboratorieskapt CD4-uavhengige virus.

Kryssresistens

Det fantes ikke tegn til kryssresistens mot andre antiretrovirale legemidler (ARV-er). Temsavir bevarte aktivitet mot virus resistente mot INSTI-en raltegravir, NNRTI-en rilpivirin, NRTI-ene abacavir, lamivudin, tenofovir, zidovudin, PI-ene atazanavir og darunavir og gp41-fusjonshemmeren enfuvirtid.

Noen CCR5-tropiske, maraviroc-resistente virus viste redusert mottakelighet for temsavir. Både den CD4-rettete post-feste-hemmeren ibalizumab og den gp120-rettete pre-feste-hemmeren fostemsavir utvikler resistensrelaterte mutasjoner i gp120. I kliniske isolater bevarte fem av sju virus resistente mot ibalizumab sin mottakelighet for temsavir, mens de to andre virusene hadde redusert mottakelighet for både temsavir (> 1400-fold redusert mottakelighet) og ibalizumab.

I tillegg bevarte maraviroc, ibalizumab og enfuvirtid aktivitet mot stedsspesifikke mutanter som hadde redusert mottakelighet for temsavir, eller mot kliniske membraner med redusert mottakelighet for temsavir ved baseline og som inneholdt S375H-, M426L- eller M426L- pluss M475I-substitusjoner.

Virologisk respons på dag 8 av genotype og fenotype i BRIGHTE

Effektene av de gp120-resistensrelaterte polymorfismene (RAP-ene) på responsen på funksjonell monoterapi med fostemsavir på dag 8 ble vurdert i fase III-studien (BRIGHTE [205888]) av svært behandlingserfarne voksne personer. Tilstedeværelsen av gp120-RAP-er på nøkkelstedene S375, M426, M434 eller M475 ble assosiert med en lavere total reduksjon i hiv-1-RNA og færre personer oppnådde > 0,5 log₁₀ reduksjon i hiv-1-RNA sammenlignet med personer uten endringer på disse stedene (tabell 4).

Foldendringen (FC) i mottakelighet for temsavir for personisolater ved screening var svært variabel og varierte fra 0,06 til 6,651. Effekten av screening av fostemsavir fenotype ved respons på $> 0,5 \log_{10}$ reduksjon på dag 8 ble vurdert i ITT-E-populasjonen (tabell 5). Selv om det synes å være en tendens til redusert klinisk respons ved høye TMR IC_{50} -verdier, forutsier ikke denne baselinevariabelen effektutfall i målpopulasjonen på en pålitelig måte.

Tabell 4: Virologisk responskategori på dag 8 (randomisert kohort) etter forekomst av gp120-resistensassosierte polymorfismer (RAP-er) ved baseline – ITT-E-populasjon

	n	Randomisert kohort FTR 600 mg BID (N = 203) n (%)			
		Responskategori ^a			Mangler ^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
Sekvensert	194				
Ingen gp120-RAP-er (ved forhåndsdefinerte steder)	106	54 (51)	25 (24)	24 (23)	3 (3)
Forhåndsdefinerte gp120-RAP-er (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-er	8	5 (63)	0	3 (38)	0

a. Endring i hiv-1-RNA (\log_{10} k/ml) fra dag 1 ved dag 8, n (%)

b. Personer hvor virologisk responskategori for dag 8 ikke kan beregnes på grunn av manglende hiv-1-RNA for dag 1 eller dag 8, n (%)

Merk: S375Y var ikke inkludert i listen over substitusjoner forhåndsdefinert for analyse i fase 3-studien, selv om den senere ble identifisert som en ny polymorfisme og vist å redusere TMR-mottakelighet signifikant i en LAI-membran *in vitro*.

RAP-er = Resistensassosierte polymorfismer

Tabell 5: Virologisk responskategori på dag 8 (randomisert kohort) etter fenotype ved baseline – ITT-E-populasjon

IC_{50} -foldendring (FC) kategori for temsavir ved baseline	Virologisk respons på dag 8 ($> 0,5 \log_{10}$ reduksjon i hiv-1-RNA fra dag 1 til dag 8) n = 203
IC_{50} -foldendring verdi ikke rapportert	5/9 (56 %)
0–3	96/138 (70 %)
> 3 –10	11/13 (85 %)
> 10 –200	12/23 (52 %)
> 200	7/20 (35 %)

Antiviral aktivitet mot undertype AE

Innenfor hiv-1 gruppe M har temsavir vist betydelig redusert aktivitet mot undertype AE-isolater. Det anbefales ikke å bruke Rukobia til å behandle infeksjoner som skyldes hiv-1-gruppe M-undertype CRF01_AE-stammer. Genotypebestemmelse av undertype AE-virus identifiserte polymorfismer ved aminosyreposisjoner S375H og M475I i gp120, som er assosiert med redusert mottakelighet for fostemsavir. Undertype AE er en dominerende undertype i Sørøst-Asia, men den finnes ikke ofte andre steder.

To personer i den randomiserte kohorten hadde undertype AE-virus ved screening. Én person (EC_{50} -foldendring > 4747-fold og gp120-substitusjoner ved S375H og M475I ved baseline) responderte ikke på fostemsavir ved dag 8. Den andre personen (EC_{50} -foldendring 298-fold og gp120-substitusjoner ved S375N ved baseline) fikk placebo under funksjonell monoterapi. Begge personer hadde hiv-RNA < 40 kopier/ml i uke 96 mens de fikk fostemsavir pluss optimalisert bakgrunnsbehandling (OBT) som inkluderte dolutegravir.

Forekomst av resistens in vivo

Prosentandelen randomiserte personer som opplevde virologisk svikt i uke 96-analysen, var 25 % (69/272) i den randomiserte kohorten (tabell 6). Totalt hadde 50 % (26/52) av virusene hos evaluerbare personer med virologisk svikt i den randomiserte kohorten gp120 genotype substitusjoner på 4 nøkkelsteder (S375, M426, M434 og M475) under behandling.

Median temsavir EC_{50} -foldendring ved svikt i randomiserte evaluerbare personisolater med gp120-substitusjoner ved posisjon 375, 426, 434 eller 475 (n = 26) under behandling var 1755-fold, sammenlignet med 3-fold hos isolater uten gp120-substitusjoner ved disse posisjonene under behandling (n = 26).

Av de 25 evaluerbare personene i den randomiserte kohorten med virologisk svikt og de fremvoksende substitusjonene S375N og M426L og (mindre hyppig) S375H/M, M434I og M475I, hadde 88 % (22/25) et temsavir IC_{50} FC-forhold > 3-fold (FC-forhold er temsavir IC_{50} -FC ved behandling sammenlignet med baseline).

Totalt hadde 21/69 (30 %) av virusisolatene hos pasienter med virologisk svikt i den randomiserte kohorten genotypisk eller fenotypisk resistens mot minst ett legemiddel i OBT ved screening, og i 48 % (31/64) av de virologiske sviktene med post-baseline data hadde virusisolatene fremvoksende resistens under behandling mot minst ett legemiddel i OBT.

I den ikke-randomiserte kohorten ble det observert virologisk svikt hos 51 % (50/99) til og med uke 96 (tabell 6). Selv om andelen virus med gp120-resistensassosierte substitusjoner ved screening var ganske lik mellom pasientene i den randomiserte og den ikke-randomiserte kohorten, var andelen virusisolater med gp120-resistensassosierte substitusjoner ved tidspunktet for svikt høyere blant ikke-randomiserte pasienter (75 % vs. 50 %). Median temsavir EC_{50} -foldendring ved svikt i ikke-randomiserte evaluerbare personisolater med fremvoksende substitusjoner under behandling på posisjon 375, 426, 434 eller 475 (n = 33) var 4216-fold og sammenlignet med 402-fold for isolater uten substitusjoner på disse posisjonene (n = 11).

Av de 32 evaluerbare virologiske sviktene i den ikke-randomiserte kohorten med de fremvoksende substitusjonene S375N og M426L og (mindre hyppig) S375H/M, M434I og M475I hadde 91 % (29/32) et temsavir IC_{50} FC-forhold > 3-fold.

Totalt hadde 45/50 (90 %) av virusene hos pasienter med virologisk svikt i den ikke-randomiserte kohorten genotypisk eller fenotypisk resistens mot minst ett legemiddel i OBT ved screening, og i 55 % (27/49) av de virologiske sviktene med post-baseline data hadde virusisolatene fremvoksende resistens under behandling mot minst ett legemiddel i OBT.

Table 6: Virologiske svikter i BRIGHTE-studien

	Randomisert kohort totalt	Ikke-randomisert kohort totalt
Antall virologiske svikter	69/272 (25 %)	50/99 (51 %)
Virologiske svikter med tilgjengelige gp120-data ved baseline	68/272 (25 %)	48/99 (48 %)
Med baseline-EN-RAP-er	42/68 (62 %)	26/48 (54 %)
Virologiske svikter med post-baseline-gp120-data	52	44
Med enhver fremvoksende EN RAS under behandling ^a	26/52 (50 %)	33/44 (75 %)
Med fremvoksende EN RAS under behandling ^b	25/52 (48 %)	32/44 (73 %)
S375H	1/52 (2 %)	2/44 (5 %)
S375M	1/52 (2 %)	3/44 (7 %)
S375N	14/52 (27 %)	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 FC-forhold > 3-fold ^{b,c}	22/52 (42 %)	29/44 (66 %)
Uten EN RAS og med temsavir IC ₅₀ FC-forhold > 3-fold ^c	3/52 (6 %)	2/44 (5 %)

EN-RAP-er = Membranresistensassosierte polymorfismer; EN-RAS = Membranresistensassosierte substitusjoner.

- Substitusjoner på posisjonene: S375, M426, M434, M475.
- Substitusjoner: S375H, S375M, S375N, M426L, M434I, M475I.
- Temsavir IC₅₀ FC-forhold > 3-fold er utenfor den vanlige variabiliteten observert i PhenoSense Entry-analysen.

Effekt på elektrokardiogram

I en randomisert, placebo- og aktivkontrollert, dobbelblind, grundig QT-kryssstudie fikk 60 friske personer oralt administrert placebo, fostemsavir 1200 mg én gang daglig, fostemsavir 2400 mg to ganger daglig og moksifloksacin 400 mg (aktiv kontroll) i tilfeldig rekkefølge. Fostemsavir administrert med 1200 mg én gang daglig hadde ikke noen klinisk betydningsfull effekt på QTc-intervallet, da maksimal gjennomsnittlig tidsavstemt (2-sidig 90 % øvre konfidensgrense), placebojustert QTc-endring fra baseline basert på Fridericias korrigeringsmetode (QTcF) var 4,3 (6,3) millisekunder (under den klinisk viktige terskelen på 10 millisekunder). Fostemsavir administrert med 2400 mg to ganger daglig i 7 dager var derimot forbundet med en klinisk betydningsfull forlengelse av QTc-intervallet, da maksimal gjennomsnittlig tidsavstemt (2-sidig 90 % øvre konfidensgrense) placebojustert endring fra baseline i QTcF-intervallet var 11,2 (13,3) millisekunder. Steady-state administrering av fostemsavir 600 mg to ganger daglig førte til en gjennomsnittlig C_{max} for temsavir som var ca. 4,2-fold lavere enn temsavirkonsentrasjonen som var forutsagt å forlenge QTcF-intervallet med 10 millisekunder (se pkt. 4.4).

Klinisk effekt

Effekten til fostemsavir hos svært behandlingserfarne voksne personer med hiv-infeksjon er basert på data fra en fase III, delvis randomisert, internasjonal, dobbeltblind, placebokontrollert utprøving BRIGHTE (205888) utført på 371 svært behandlingserfarne personer med hiv-1 infeksjon som har multiklasseresistens. Alle personer måtte ha en viral belastning lik eller over 400 kopier/ml og ≤ 2 gjenværende klasser antiretrovirale legemidler ved baseline på grunn av resistens, intoleranse, kontraindikasjon eller andre sikkerhetshensyn.

Ved screening hadde personene i den randomiserte kohorten ett, maksimalt to fullt aktive og tilgjengelige ARV-er som kunne bli kombinert som del av et effektivt bakgrunnsregime. 272 personer fikk enten blindet fostemsavir, 600 mg to ganger daglig (n = 203), eller placebo (n = 69), i tillegg til

sitt nåværende sviktende regime, i 8 dager med funksjonell monoterapi. Etter dag 8 fikk randomiserte personer open-label fostemsavir, 600 mg to ganger daglig, pluss en optimalisert bakgrunnsbehandling (OBT). Den randomiserte kohorten gir primær bevis på effekt av fostemsavir.

Innenfor den ikke-randomiserte kohorten ble 99 personer som ikke hadde fullt aktive, godkjente ARV-er ved screeningen, behandlet med open-label fostemsavir, 600 mg to ganger daglig, pluss OBT fra dag 1 og utover. Bruk av utprøvningslegemiddel som komponent i OBT var tillatt.

Tabell 7: Sammendrag av demografiske data og baselinedata i BRIGHTE-utprøving – ITT-E-populasjon

	Randomisert kohort			Ikke-randomisert kohort FTR 600 mg BID (N = 99)	TOTALT (N = 371)
	Placebo ^a (N = 69)	FTR 600 mg BID (N = 203)	Totalt (N = 272)		
Kjønn, n (%)					
Mann	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)
Rase, n (%)					
Hvit	48 (70)	137 (67)	185 (68)	74 (75)	259 (70)
Baseline hiv-1-RNA (log₁₀ k/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)
Aids-historikk, n (%)^c					
Ja	61 (88)	170 (84)	231 (85)	89 (90)	320 (86)
Antall år behandlet for hiv-infeksjon, n (%)					
> 15	40(58)	142(69)	182(67)	80(81)	262(70)
Antall tidligere ART-regimer (inkludert nåværende sviktende regime) n (%)					
5 eller flere	57 (83)	169 (83)	226 (83)	90 (91)	316 (85)
Antall fullt aktive legemidler i opprinnelig 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)
Antall med tidligere hepatitt B- og/eller C-koinfeksjon					
n (%)	6(9)	15(7)	21(8)	8(9)	29(8)

a. Personer som var randomisert til placebogruppen, fikk fostemsavir 600 mg BID i open-label fasen.

b. Alder beregnes når full fødselsdato ikke er oppgitt.

c. Aids-historikk = Ja dersom en person har hatt en Nadir CD4+-telling < 200 celler/mm³, eller dersom svaret på «Har personen aids?» under Sykehistorie i CRF er Ja.

d. N = 15 (15 %) fikk ibalizumab, som var et utprøvningslegemiddel ved starten av BRIGHTE

Primært endepunkt-analysen, basert på den justerte gjennomsnittlige reduksjonen i hiv-1-RNA fra dag 1 ved dag 8 i den randomiserte kohorten, viste at fostemsavir var superior til placebo (reduksjon på henholdsvis 0,79 og 0,17 log₁₀; p < 0,0001, Intent To Treat-Exposed-populasjon [ITT-E]) (tabell 8).

Tabell 8: Endring av hiv-1-RNA Log₁₀ (kopier/ml) i plasma fra dag 1 ved dag 8 (randomisert kohort) i BRIGHTE-utprøving – ITT-E-populasjon

Randomisert behandling	n	Justert gjennomsnitt ^a (95 % KI)	Avvik ^b (95 % KI)	p-verdi ^c
Placebo	69	-0,166 (-0,326, -0,007)	-	-
Fostemsavir 600 mg to ganger daglig	201 ^d	-0,791 (-0,885, -0,698)	-0,625 (-0,810, -0,441)	< 0,0001

a. Justert gjennomsnitt log₁₀ hiv-1-RNA ved dag 1.

b. Avvik: fostemsavir – placebo.

c. Gjennomsnittlig endring i viral belastning fra baseline (fostemsavir = placebo).

Merk: p-verdi fra Levenes test av homogenitet i varians, 0,2082.

d. To personer (begge i fostemsavir-armen) som manglet hiv-1-RNA-verdier for dag 1, ble ikke inkludert i analysen.

Ved dag 8 hadde 65 % (131/203) og 46 % (93/203) av personene en reduksjon i viral belastning fra baseline på henholdsvis > 0,5 log₁₀ k/ml og > 1 log₁₀ k/ml i fostemsavir-gruppen, sammenlignet med henholdsvis 19 % (13/69) og 10 % (7/69) av personene i placebo-gruppen.

Analyse av undergrupper viste at fostemsavir-behandlede randomiserte personer med en hiv-1-RNA på > 1000 k/ml ved baseline oppnådde en median reduksjon i viral belastning på 1,02 log₁₀ k/ml ved dag 8, sammenlignet med en reduksjon på 0,00 log₁₀ k/ml hos personer som ble behandlet med blindet placebo.

Median endring i hiv-1-RNA log₁₀ k/ml fra dag 1 til dag 8 av funksjonell monoterapi med FTR var lik hos personer med undertype B-virus og personer med andre virusundertyper (F1, BF1 og C). Det ble observert redusert median respons ved dag 8 hos undertypene A1 (n = 2) og AE (n = 1), men utvalget hadde begrenset størrelse (tabell 9).

Tabell 9: Endring i hiv-1 RNA (log₁₀ k/ml) fra dag 1 ved dag 8 etter hiv-undertype ved baseline

Randomisert kohort FTR 600 mg BID (N = 203)								
Endring i plasma hiv-1-RNA (log ₁₀ kopier/ml) fra dag 1 ved dag 8								
Hiv-undertype ved baseline	n	Gj.sn.	SD	Median	Q1	Q3	Min.	Maks.
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

Merk: FTR-monoterapi viser til funksjonell monoterapi hvor FTR gis på bakgrunn av sviktende ARV-terapi.

a. Antallet personer som det finnes data for både dag 1 og dag 8

b. Andre inkluderer (n): ikke-analyserbare / ikke rapportert (1), G (2); rekombinant virus / kombinasjoner (4).

Virologiske resultater av ITT-E-snapshotanalyse ved uke 24, 48 og 96 er vist i tabell 10 og 11 for henholdsvis randomiserte og ikke-randomiserte kohorter.

Tabell 10: Virologiske resultater (hiv-1-RNA < 40 kopier/ml) ved uke 24, 48 og 96 med fostemsavir (600 mg to ganger daglig) pluss optimalisert bakgrunnsbehandling (randomisert kohort) i BRIGHTE-utprøving (ITT-E-populasjon, snapshot-algoritme)

	Fostemsavir 600 mg to ganger daglig		
	Uke 24 (N = 272)	Uke 48 (N = 272)	Uke 96 (N = 272)
Hiv-1-RNA < 40 kopier/ml	53 %	54 %	60 %
Hiv-1-RNA ≥ 40 kopier/ml	40 %	38 %	30 %
Data i vinduet som ikke er < 40 kopier/ml	32 %	26 %	12 %
Avbrutt på grunn av mangel på effekt	< 1 %	2 %	4 %
Avbrutt av andre årsaker uten å være supprimert	1 %	3 %	6 %
Endring i ART-regime	6 %	7 %	8 %
Ingen virologiske data	7 %	8 %	10 %
Årsaker			
Avbrutt studie/studiemedisin på grunn av bivirkning eller død	4 %	5 %	6 %
Avbrutt studie/studiemedisin av andre årsaker	2 %	3 %	3 %
Manglende data i løpet av vinduet, men deltok i studien	1 %	< 1 %	2 %
Hiv-1-RNA < 40 kopier/ml etter baseline-kovariater 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 %)
CD4+ ved baseline (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 %)	59 / 102 (58 %)	62 / 102 (61 %)
≥ 200	50 / 73 (68 %)	50 / 73 (68 %)	54 / 73 (74 %)
Antall fullt aktive og tilgjengelige klasser antiretrovirale legemidler ved første 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 etter DTG som komponent av OBT			
DTG	129/229 (56 %)	127/229 (55 %)	146/229 (64 %)
DTG (én gang daglig)	35/58 (60 %)	34/58 (59 %)	40/58 (69 %)
DTG (to ganger daglig)	94/171 (55 %)	93/171 (54 %)	106/171 (62 %)
Ikke DTG	15/43 (35 %)	19/43 (44 %)	17/43 (40 %)
Respons etter DTG og DRV som komponent av OBT			
DTG og DRV	68/117 (58 %)	60/117 (51 %)	75/117 (64 %)
Med DTG, uten DRV	61/112 (54 %)	67/112 (60 %)	71/112 (63 %)
Uten DTG, med DRV	5/17 (29 %)	8/17 (47 %)	8/17 (47 %)
Uten DTG, uten DRV	10/26 (38 %)	11/26 (42 %)	9/26 (35 %)
Kjønn			
Mann	104 / 200 (52 %)	102 / 200 (51 %)	118 / 200 (59 %)
Kvinne	40 / 72 (56 %)	44 / 72 (61 %)	45 / 72 (63 %)
Rase			
Hvit	90 / 185 (49 %)	92 / 185 (50 %)	103 / 185 (56 %)
Farget eller afroamerikaner / andre	54 / 87 (62 %)	54 / 87 (62 %)	60 / 87 (69 %)
Alder (år)			

< 50	81 / 162 (50 %)	81 / 162 (50 %)	96 / 162 (59 %)
≥ 50	63 / 110 (57 %)	65 / 110 (59 %)	67 / 110 (61 %)

N = antall personer i den randomiserte kohorten.

OBT = optimalisert bakgrunnsbehandling, DRV = Darunavir, DTG = Dolutegravir

* Inkluderer personer som aldri startet OBT, som feilaktig ble plassert i den randomiserte kohorten, eller som hadde ett eller flere aktive antiretrovirale legemidler tilgjengelige ved screening, men som ikke brukte disse som del av den første OBT-en.

I den randomiserte kohorten ble det oppnådd en viruslast på < 200 kopier/ml hiv-1-RNA hos 68 %, 69 % og 64 % av personene ved henholdsvis uke 24, 48 og 96. På disse tidspunktene var andelen personer med viral belastning < 400 kopier/ml hiv-1-RNA henholdsvis 75 %, 70 % og 64 % (ITT-E, snapshot-algoritme). Gjennomsnittlige endringer i CD4+ T-celletall fra baseline fortsatte å øke over tid (dvs. 90 celler/mm³ ved uke 24, 139 celler/mm³ ved uke 48 og 205 celler/mm³ ved uke 96). Basert på en underanalyse i den randomiserte kohorten hadde personene med lavest CD4+ T-celletall ved baseline (< 20 celler/mm³) en lignende økning i CD4+-tall over tid sammenlignet med personer med høyere CD4+ T-celletall ved baseline (> 50, > 100, > 200 celler/mm³).

Tabell 11: Virologiske resultater (hiv-1-RNA < 40 kopier/ml) ved uke 24, 48 og 96 med fostemsavir (600 mg to ganger daglig) pluss optimalisert bakgrunnsbehandling (ikke-randomisert kohort) i BRIGHTE-utprøving (ITT-E-populasjon, snapshot-algoritme)

	Fostemsavir 600 mg to ganger daglig		
	Uke 24 (N = 99)	Uke 48 (N = 99)	Uke 96 (N = 99)
Hiv-1-RNA < 40 kopier/ml	37 %	38 %	37 %
Hiv-1-RNA ≥ 40 kopier/ml	55 %	53 %	43 %
Data i vinduet som ikke er < 40 kopier/ml	44 %	33 %	15 %
Avbrutt på grunn av mangel på effekt	0 %	2 %	3 %
Avbrutt av andre årsaker uten å være supprimert	2 %	3 %	6 %
Endring i ART-regime	8 %	14 %	19 %
Ingen virologiske data	8 %	9 %	19 %
Årsaker			
Avbrutt studie/studielegemiddel på grunn av bivirkning eller død	4 %	7 %	14 %
Avbrutt studie/studielegemiddel av andre årsaker	0 %	2 %	4 %
Manglende data i løpet av vinduet, men deltok i studien	4 %	0 %	1 %

I den ikke-randomiserte kohorten (personer som ikke hadde fullt aktive og godkjente ARV-er tilgjengelige ved screening) var andelen personer med hiv-1-RNA < 200 kopier/ml på 42 %, 43 % og 39 %, og andelen personer med hiv-1-RNA < 400 kopier/ml var på 44 %, 44 % og 40 % ved henholdsvis uke 24, 48 og 96 (ITT-E, snapshot-algoritme). Gjennomsnittlige endringer i CD4+-celletall fra baseline økte over tid: 41 celler/mm³ ved uke 24, 64 celler/mm³ ved uke 48 og 119 celler/mm³ ved uke 96.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Rukobia i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved hiv-infeksjon (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til temsavir etter administrasjon av fostemsavir er lik mellom friske personer og personer med hiv-1-infeksjon. Hos personer med hiv-1-infeksjon var variabiliteten mellom deltakere (% CV) i C_{max} og AUC for temsavir i plasma mellom 20,5 og 63 % og C_{τ} fra 20 til 165 %. Variabiliteten mellom personer i oral clearance og i oralt sentralt distribusjonsvolum beregnet fra farmakokinetisk populasjonsanalyse av friske personer fra utvalgte fase I-studier og pasienter med hiv-1-infeksjon var henholdsvis 43 % og 48 %.

Absorpsjon

Fostemsavir er en prodrug som metaboliseres til temsavir ved alkalisk fosfatase på lumenoverflaten i tynntarmen og er vanligvis ikke sporbar i plasma etter oral administrasjon. Den aktive komponenten, temsavir, absorberes lett, med en median tid til maksimal plasmakonsentrasjon (T_{max}) på 2 timer etter dose (fastende). Temsavir absorberes i hele tynntarmen og i blindtarmen / den proksimale oppadstigende tykktarmen.

Farmakokinetiske parametere etter flere orale doser med fostemsavir 600 mg to ganger daglig hos personer med hiv-1-infeksjon er vist i tabell 12.

Tabell 12: Farmakokinetiske flerdoseparametere for temsavir etter oral administrasjon av fostemsavir 600 mg to ganger daglig

Farmakokinetiske parametere	Geometrisk gjennomsnitt (CV %) ^a
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	1,77 (39,9)
AUC ($\mu\text{g} \times \text{t/ml}$)	12,90 (46,4)
C_{12} ($\mu\text{g/ml}$)	0,478 (81,5)

a. Basert på farmakokinetiske populasjonsanalyser med eller uten mat, i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler.

CV = variasjonskoeffisient.

Den absolutte biotilgjengeligheten til temsavir var 26,9 % etter oral administrasjon av en enkelt 600 mg dose med fostemsavir.

Virkingen av mat

Biotilgjengeligheten til temsavir (AUC) ble ikke påvirket av et standard måltid (ca. 423 kcal, 36 % fett), men økte 81 % med et fettriakt måltid (ca. 985 kcal, 60 % fett) og anses ikke for å være klinisk signifikant. Uavhengig av kalori- og fettinnhold hadde ikke mat noen påvirkning på C_{max} av temsavir i plasma.

Distribusjon

Temsavir er omtrent 88 % bundet til humane plasmaproteiner, basert på *in vivo* data. Humant serumalbumin er den viktigste bidragsyteren til plasmaproteinbinding av temsavir hos mennesker. Distribusjonsvolumet til temsavir ved steady-state (V_{ss}) etter intravenøs administrasjon er beregnet å være 29,5 l. Blod-til-plasma-forholdet i C_{max} for totalt radiokarbon var ca. 0,74, noe som indikerer minimal sammenslutning mellom temsavir eller dets metabolitter med røde blodceller. Fri fraksjon av temsavir i plasma var ca. 12 til 18 % hos friske personer, 23 % hos personer med alvorlig nedsatt leverfunksjon, 19 % hos personer med alvorlig nedsatt nyrefunksjon og 12 % hos pasienter med hiv-1-infeksjon.

Biotransformasjon

In vivo metaboliseres temsavir primært gjennom esterasehydrolyse (36,1 % av administrert dose) og sekundært gjennom CYP3A4-medierte oksidative (21,2 % av administrert dose) veier. Andre ikke-CYP3A4-metabolitter står for 7,2 % av den administrerte dosen. Glukuronidering er en mindre metabolsk vei (< 1 % av administrert dose).

Temsavir metaboliseres ekstensivt, noe som forklarer at bare 3 % av den administrerte dosen gjenfinnes i human urin og avføring. Temsavir biotransformeres til to dominerende sirkulerende inaktive metabolitter, BMS-646915 (et produkt av hydrolyse) og BMS-930644 (et produkt av N-dealkylering).

Interaksjoner

Det forventes ikke signifikante interaksjoner når fostemsavir administreres samtidig med substrater til CYP-er, uridindifosfat-glukuronosyl-transferaser (UGT-er), P-gp, multilegemiddelresistent protein (MRP)2, eksportpumpe for gallsalter (BSEP), natrium-taurokolsyre-kotransporterende polypeptid (NTCP), OAT1, OAT3, organiske kationtransportører (OCT)1 og OCT2, basert på *in vitro* og kliniske legemiddelinteraksjonsdata. Basert på *in vitro*-data hemmet temsavir og dets to metabolitter (BMS-646915 og BMS-930644) multilegemiddel- og toksinekstrusjon-protein (MATE)1/2K. Det er imidlertid lite trolig at denne interaksjonen har klinisk signifikans.

Eliminasjon

Temsavir har en terminal halveringstid på ca. 11 timer. Plasmaclearance av temsavir etter intravenøs administrasjon var 17,9 l/t, og tilsynelatende clearance (CL/F) etter oral administrasjon var 66,4 l/t. Etter oral administrasjon av en enkelt 300 mg dose av ¹⁴C-merket fostemsavir i en human ADME-studie ble 51 % og 33 % av radioaktiviteten gjenfunnet i henholdsvis urinen og avføringen. Basert på begrenset galleinnsamling i denne studien (3 til 8 timer etter dose), stod biliær clearance for 5 % av den radioaktive dosen, noe som indikerer at en fraksjon av den fekale ekskresjonen kommer fra biliær ekskresjon.

Linearitet/ikke-linearitet

Etter enkel og gjentatt administrasjon av depottabletter med fostemsavir syntes økningen i temsavireksponering i plasma (C_{max} og AUC) å være doseproporsjonal eller litt sterkere enn doseproporsjonal hos personer med hiv-1-infeksjon.

Spesielle populasjoner

Pediatrik populasjon

Farmakokinetikken til temsavir har ikke blitt undersøkt hos barn og ungdom under 18 år.

Eldre

Farmakokinetiske populasjonsanalyser av temsavir hvor det ble benyttet data om voksne personer med hiv-1-infeksjon, viste at alder ikke hadde noen klinisk relevant effekt på eksponering for temsavir.

Det er begrenset med farmakokinetiske data for temsavir hos personer eldre enn 65 år. Eldre pasienter kan være mer utsatt for legemiddelindusert forlengelse av QT-intervallet (se pkt. 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

Effekten av nedsatt nyrefunksjon på eksponeringen til temsavir etter en 600 mg dose med fostemsavir ble undersøkt i en åpen studie av 30 voksne personer med normal nyrefunksjon, personer med mild, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon og personer med ESRD på hemodialyse (n = 6 per gruppe). Basert på følgende kreatininclearance (CLcr): $60 \leq CLcr \leq 89$ (mild), $30 \leq CLcr < 60$ (moderat), $CLcr < 30$ (alvorlig, og ESRD på hemodialyse) ml/min, hadde nedsatt nyrefunksjon ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetiske eksponeringsparametere (C_{max} og AUC-er) for temsavir (totalt og ubundet). Gjennomsnittlig ubundet fraksjon (fu) TMR for gruppen med alvorlig nedsatt nyrefunksjon var ca. 58 % høyere sammenlignet med gruppen med normal nyrefunksjon. De regresjonsmodellpredikerte

gjennomsnittlige økningene i plasma-TMR (bundet fraksjon) C_{\max} og AUC var $\leq 15\%$ og for AUC $\leq 30\%$ for gruppene med mild, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon. C_{\max} (bundet og ubundet) var lavere enn C_{\max} -terskelen på ca. 4,2-fold økning (7500 ng/ml) etablert basert på eksponeringsrespons for temsavir. Temsavir ble ikke lett utskilt gjennom hemodialyse; i løpet av en 4-timers hemodialyseøkt ble ca. 12,3 % av den administrerte dosen fjernet. Hemodialyse igangsatt 4 timer etter dosering med temsavir var assosiert med en gjennomsnittlig økning på 46 % i C_{\max} for totalt temsavir i plasma og en gjennomsnittlig reduksjon på 11 % i AUC sammenlignet med farmakokinetikk uten hemodialyse.

Nedsatt leverfunksjon

Effekten av nedsatt leverfunksjon på eksponering av temsavir etter en 600 mg enkeltdose med fostemsavir ble undersøkt i en åpen studie hos 30 voksne personer med normal ($n = 12$), mild (Child-Pugh-Score A, $n = 6$), moderat (Child-Pugh-Score B, $n = 6$) og alvorlig (Child-Pugh-Score C, $n = 6$) nedsatt leverfunksjon. Hos pasienter med mild til alvorlig nedsatt leverfunksjon var den økte eksponeringen for både ubundet og total C_{\max} og AUC i området 1,2- til 2,2-fold. Imidlertid er de øvre grensene til det 2-sidige CI på 90 % for innvirkningen av nedsatt leverfunksjon på total plasma og ubundet temsavir C_{\max} lavere enn den etablerte C_{\max} -terskelen på ca. 4,2-fold økning (7500 ng/ml) basert på eksponeringsrespons av temsavir (se pkt 5.1– Påvirkning på elektrokardiogram).

Kjønn

Farmakokinetiske populasjonsanalyser indikerte ingen klinisk relevant effekt av kjønn på eksponeringen for temsavir. Av de 764 personene som var inkludert i analysen, var 216 (28 %) kvinner.

Rase

Farmakokinetiske populasjonsanalyser indikerte ingen klinisk relevant effekt av rase på eksponeringen for temsavir.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Karsinogenese og mutagenese

Verken fostemsavir eller temsavir var mutagene eller klastogene ved *in vitro*-tester på bakterielle og dyrkede pattedyrceller samt i en mikronukleær *in vivo*-analyse på rotter. Fostemsavir var ikke karsinogent i langtidsstudier på mus og rotte etter oral administrasjon med sonde i opptil henholdsvis 26 og 100 uker.

Reproduksjonstoksisitet

Hos rotter ble ikke fertiliteten hos hankjønn påvirket ved TMR-eksponeringer på opptil 125 ganger den humane eksponeringen ved RHD, på tross av testikulær og epididymal toksisitet. Fertilitet og tidlig graviditet hos hunkjønn ble heller ikke negativt påvirket ved eksponeringer opptil 186 ganger den humane eksponeringen ved RHD. Selv om det ble påvist embryoføtal eksponering i en egen distribusjonsstudie hos gravide rotter ved oral administrasjon av ^{14}C -FTR, ble det ikke registrert virkninger på embryoføtal utvikling hos denne arten ved eksponeringer opptil 200 ganger den humane eksponeringen ved RHD. Hos kaniner ble embryoføtal utvikling heller ikke påvirket ved eksponeringer opptil 30 ganger den humane eksponeringen ved RHD. Prenatal og postnatal utvikling, inkludert kjønnsmodning og avkommets læringsminne, ble ikke påvirket hos rotter ved eksponeringer opptil 50 ganger den humane eksponeringen ved RHD. Ved maternale eksponeringer opptil 130 ganger den humane AUC ved RHD ble det registrert redusert postnatal levedyktighet hos avkommet, trolig på grunn av økt laktasjonseksponering for TMR. TMR er til stede i melk hos ammende rotter og i blodet til rotteunger som har blitt eksponert gjennom diegiving.

Toksisitet ved gjentatt dosering

Fostemsavir har blitt undersøkt i toksisitetstudier ved gjentatt dosering hos rotter (opptil 26 uker) og hos hunder (opptil 39 uker). Kardiovaskulære telemetristudier indikerte at både FTR og TMR hadde

en svært liten forlenget virkning på QT-intervallet hos hunder (ca. 8 til 18 msek) ved plasmakonsentrasjoner av TMR på $> 2 \times C_{\max}$ for RHD. Hovedfunnene var testikulær toksisitet (degenering av seminiferøst epitel, redusert sperm-motilitet og endringer av sperm-morfologi), nyretoksisitet (redusert pH i urin, dilatering av nyretubuli, økt nyrevekt og urinvolum), binyretoksisitet (angiektasi, økt binyrestørrelse og -vekt) og levertoksisitet (avleiringer av gallepigment i gallekapillarer og avleiringer av lipofuscinpigment i kupfferceller). Disse funnene ble kun observert hos rotter (ved systemiske eksponeringer ≥ 30 ganger human klinisk eksponering ved 600 mg to ganger daglig, basert på AUC), med unntak av levertoksisitet, som ble rapportert hos hunder (ved eksponeringsmultipler ≥ 3). Mesteparten av disse virkningene var varighetsavhengige og reversible ved avbrytelse av behandling.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Tablettkjerne

Hydroksypropylcellulose
Hypromellose
Kolloidalt vannfritt silisiumdioksid
Magnesiumstearat

Filmdrasjering

Poly(vinylalkohol)
Titandioksid (E 171)
Makrogol 3350
Talkum
Gult jernoksid (E 172)
Rødt jernoksid (E 172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hvit HDPE-boks med barnesikret lukkeanordning av polypropylen, inkludert en polyetylenbelagt induksjonsforsegling. Hver pakning inneholder én eller tre bokser, som inneholder 60 depottabletter hver.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 04 Februar 2021

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rukobia 600 mg depottabletter
fostemsavir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver depottablett inneholder fostemsavirtrometamin tilsvarende 600 mg fostemsavir.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Depottablett
60 depottabletter

180 (3 bokser á 60) depottabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

rukobia

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

BOKSETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rukobia 600 mg depottabletter
fostemsavir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver depottablett inneholder fostemsavirtrometamin tilsvarende 600 mg fostemsavir.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 depottabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

ViiV Healthcare BV

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1518/001

EU/1/20/1518/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Rukobia 600 mg depottabletter fostemsavir

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Rukobia er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Rukobia
3. Hvordan du bruker Rukobia
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Rukobia
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Rukobia er og hva det brukes mot

Rukobia inneholder fostemsavir og er en type hiv-legemiddel (antiretroviralt) kjent som en *opptakshemmer*. Det virker ved å feste seg til viruset og deretter blokkere det fra å trenge inn i dine blodceller.

Rukobia brukes i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler (*kombinasjonsbehandling*) til å behandle hiv-infeksjon hos voksne som har begrensede behandlingsalternativer (andre antiretrovirale legemidler er ikke effektive nok eller ikke egnede).

Rukobia kurerer ikke hiv-infeksjon, det reduserer mengden virus i kroppen din og holder det på et lavt nivå. Ettersom hiv reduserer mengden CD4-celler i kroppen din, vil det å holde virusmengden på et lavt nivå også føre til en økning i mengden CD4-celler i blodet ditt. CD4-celler er en type hvite blodceller som er viktige for kroppens evne til å bekjempe infeksjon.

2. Hva du må vite før du bruker Rukobia

Bruk ikke Rukobia

- dersom du er **allergisk overfor fostemsavir** eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- dersom du bruker noen av disse legemidlene:
 - **karbamazepin** eller **fenytoin** (brukes til å behandle **epilepsi** og hindre epileptiske anfall)
 - **mitotan** (brukes til å behandle flere typer **kreft**)
 - **enzalutamid** (brukes til å behandle **prostatakreft**)
 - **rifampicin** (brukes til å behandle enkelte **bakterieinfeksjoner**, f.eks. **tuberkulose**)
 - legemidler som inneholder **johannesurt** (*Hypericum perforatum*) (et urteprodukt mot **depresjon**).

- ➔ **Ikke bruk Rukobia** før du har rådført deg med lege **dersom du tror noe av dette gjelder for deg.**

Advarsler og forsiktighetsregler

Tilstander du må være oppmerksom på

Noen personer som tar legemidler mot hiv-infeksjon, utvikler andre tilstander som kan være alvorlige. Disse omfatter:

- infeksjon og betennelse
- leddsmerte, stivhet og skjelettproblemer

Du må kjenne til viktige tegn og symptomer som du bør være oppmerksom på mens du bruker Rukobia.

- ➔ Se avsnitt 4 i dette pakningsvedlegget.

Før du bruker Rukobia, må legen din vite

- om du har eller har hatt **hjerterproblemer**, eller om du har lagt merke til uvanlige endringer i hjerterytmen din (for eksempel at hjertet ditt slår for raskt eller for sakte). Rukobia kan påvirke hjerterytmen.

- om du har eller har hatt **leversykdom**, inkludert hepatitt B eller hepatitt C.

- ➔ **Snakk med lege** hvis noe av dette gjelder for deg. Du kan ha behov for ekstra kontroller, inkludert blodprøver, mens du bruker dine legemidler.

Du må ta blodprøver regelmessig

Så lenge du bruker Rukobia, kommer legen din til å sørge for regelmessige blodprøver for å måle mengden hiv-virus i blodet og for å se etter bivirkninger. Du finner mer informasjon om disse bivirkningene i **avsnitt 4** i dette pakningsvedlegget.

Ha regelmessig kontakt med legen din

Rukobia hjelper deg å kontrollere sykdommen din, men det er ingen kur for hiv-infeksjon. Du må ta legemidlet hver dag for å hindre at sykdommen blir verre. Siden Rukobia ikke kurerer hiv-infeksjon, kan du fremdeles utvikle andre infeksjoner og sykdommer som har tilknytning til hiv-infeksjonen.

- ➔ **Hold kontakt med lege, og ikke slutt å bruke Rukobia** uten å ha rådført deg med lege.

Beskytt andre personer

Hiv-infeksjon smitter via seksuell kontakt med noen som har infeksjonen, eller via overføring av infisert blod (f.eks. ved deling av injeksjonsnåler). Du kan fremdeles smitte andre med hiv mens du tar dette legemidlet, selv om effektiv antiretroviral behandling gjør risikoen mindre. Snakk med lege om hvilke forholdsregler du må ta for å unngå å smitte andre.

Barn og ungdom

Rukobia anbefales ikke for personer under 18 år, da det ikke har blitt undersøkt i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Rukobia

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Rukobia skal ikke brukes i kombinasjon med enkelte andre legemidler

Ikke bruk Rukobia dersom du bruker noen av disse legemidlene:

- **karbamazepin** eller **fenytoin**, som brukes til å behandle **epilepsi** og hindre epileptiske anfall
- **mitotan**, som brukes til å behandle flere typer **kreft**
- **enzalutamid**, som brukes til å behandle **prostatakreft**
- **rifampicin**, som brukes til å behandle enkelte **bakterieinfeksjoner**, f.eks. **tuberkulose**

- produkter som inneholder **johannesurt** (*Hypericum perforatum*) (et urteprodukt brukt mot **depresjon**)

Dette legemidlet anbefales ikke brukt sammen med Rukobia:

- elbasvir/grazoprevir, som brukes til å behandle **hepatitt C-infeksjon**.

➔ **Snakk med lege eller apotek** dersom du behandles med dette legemidlet.

Noen legemidler kan påvirke måten Rukobia virker på

De kan også øke sannsynligheten for at du får bivirkninger. Rukobia kan dessuten påvirke måten enkelte andre legemidler virker på.

Snakk med lege dersom du tar noen av legemidlene på listen nedenfor:

- amiodaron, disopyramid, ibutilid, prokainamid, kinidin eller sotalol, som brukes til å behandle **hjertesykdom**
- **statiner** (atorvastatin, fluvastatin, pitavastatin, rosuvastatin eller simvastatin), som brukes til å **senke kolesterolnivået**
- etinyløstradiol, brukes som **prevensjonsmiddel**
- tenofovirafenamid, brukes som et **antiviralt** legemiddel

➔ **Snakk med lege eller apotek** dersom du tar noen av disse. Legen kan komme frem til at dosen din må justeres, eller at du trenger ekstra kontroller.

Graviditet

Snakk med lege før du tar Rukobia, dersom du er **gravid, tror du kan være gravid** eller **planlegger å bli gravid**. Sammen med deg vil **legen din** drøfte fordelene for deg mot risikoen for barnet ved å ta Rukobia mens du er gravid.

Amming

Kvinner som er hiv-positive skal ikke amme, siden hiv-infeksjon kan overføres til barnet via morsmelk.

Det er ikke kjent om innholdsstoffene i Rukobia kan skilles ut i morsmelk og skade barnet ditt.

➔ **Snakk øyeblikkelig med lege** dersom du ammer eller vurderer å amme.

Kjøring og bruk av maskiner

Rukobia kan gjøre deg svimmel og ha andre bivirkninger som gjør deg mindre årvåken. Ikke kjør eller bruk maskiner med mindre du er sikker på at du ikke er påvirket.

3. Hvordan du bruker Rukobia

Bruk alltid Rukobia nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

- **Den vanlige dosen** av Rukobia er én 600 mg tablett to ganger daglig.
- **Rukobia skal svelges hele**, sammen med litt væske. **Ikke tygg, knus eller del tabletter** – hvis du gjør dette, er det fare for at legemidlet blir frigjort for raskt i kroppen din.
- Du kan ta Rukobia **med eller uten mat**.

Dersom du tar for mye av Rukobia

Dersom du tar for mange Rukobia-tabletter, **kontakt lege eller apotek**. Hvis mulig, vis dem Rukobia-pakningen.

Dersom du har glemt å ta Rukobia

Ta den glemte dosen når du kommer på det. Hvis det imidlertid er tid for neste dose, hopper du over den glemte dosen og går tilbake til den vanlige planen. **Du skal ikke ta dobbel dose** som erstatning for en glemte dose. **Snakk med lege eller apotek** dersom du er i tvil om hva du skal gjøre.

Dersom du avbryter behandling med Rukobia

Ikke slutt å bruke Rukobia uten å ha snakket med lege først.

Bruk Rukobia så lenge som legen har anbefalt, slik at du kan kontrollere hiv-infeksjonen og hindre at den blir verre. Ikke slutt med mindre legen ber deg om det.

Spør lege eller apotek hvis du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. **Det er derfor veldig viktig at du snakker med legen om eventuelle endringer i helsen din.**

Symptomer på infeksjon og betennelse er vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

Personer med fremskreden hiv-infeksjon (aids) har svakt immunforsvar og større risiko for å utvikle alvorlige infeksjoner (*opportunistiske infeksjoner*). Når de starter behandling, blir immunforsvaret sterkere, slik at kroppen starter å bekjempe infeksjoner.

Symptomer på infeksjon og betennelse kan utvikle seg og skyldes:

- eldre, skjulte infeksjoner som blusser opp igjen når kroppen starter bekjempelsen
- at immunforsvaret feilaktig angriper friskt kroppsvev (*autoimmune sykdommer*)

Symptomene på autoimmune sykdommer kan vise seg mange måneder etter at du har startet å ta et legemiddel mot hiv-infeksjon.

Symptomer kan omfatte:

- **muskelsvakhet**- og/eller **smerte**
- **leddsmerte** eller **hevelse**
- **svakhet** som starter i hendene og føttene og beveger seg oppover mot overkroppen
- **hjerterbank** eller **skjelving**
- **overdreven rastløshet og mye bevegelse** (*hyperaktivitet*).

Dersom du får symptomer på infeksjon og betennelse, eller dersom du legger merke til noen av symptomene ovenfor:

➔ **Snakk umiddelbart med lege**. Ikke ta andre legemidler mot infeksjonen uten å ha snakket med lege.

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- kvalme
- diaré
- oppkast
- magesmerte (*abdominalsmerte*)

- hodepine
- utslett

➔ **Kontakt lege** dersom du opplever bivirkninger.

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos **opptil 1 av 10 personer**):

- fordøyelsesproblemer (*dyspepsi*)
- mangel på energi (*fatigue*)
- forstyrrelser i hjerterytme, sett i EKG-test (*forlenget QT-intervall*)
- muskelsmerte (*myalgi*)
- døsighet (*somnolens*)
- svimmelhet
- smaksforstyrrelser (*dysgeusi*)
- tarmgass
- søvnvansker (*insomni*)
- kløe (*pruritus*)

➔ **Kontakt lege** dersom du opplever bivirkninger.

Noen bivirkninger kan bare fastslås gjennom blodprøver og viser seg kanskje ikke rett etter at du har begynt å bruke Rukobia.

Vanlige bivirkninger som kan bli fastslått gjennom blodprøver er:

- økning av enzymer som dannes i musklene (kreatinfosfokinase, en indikator på muskelskade)
- økning av kreatinin, en indikator på hvor godt nyrene fungerer
- økning av enzymer som dannes i leveren (transaminaser, en indikator på leverskade)

Andre bivirkninger som kan vises i blodprøver

Det har forekommet andre bivirkninger hos enkelte personer, men hvor ofte disse forekommer, er ukjent:

- økning av bilirubin (et stoff som dannes i leveren) i blodet

Leddsmerter, stivhet og skjelettproblemer

Noen personer som får kombinasjonsbehandling mot hiv, utvikler en tilstand kalt *osteonekrose*. Ved denne tilstanden dør deler av skjelettvevet på grunn av redusert blodtilførsel til skjelettet. Personer har større sjanse for å få denne tilstanden:

- dersom de har brukt kombinasjonsbehandling lenge
- dersom de også bruker betennelsesdempende legemidler kalt kortikosteroider
- dersom de drikker alkohol
- dersom de har et svært svakt immunforsvar
- dersom de er overvektige

Noen tegn på osteonekrose:

- stivhet i ledd
- verking og smerter i ledd (særlig i hofte, kne og skulder)
- bevegelsesvansker

Dersom du merker noen av disse symptomene:

→ **Snakk med lege.**

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Rukobia

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke Rukobia etter utløpsdatoen som er angitt på kartongen og boksen etter EXP.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Rukobia

- Virkestoffet er fostemsavir. Hver tablett inneholder fostemsavirtrometamin tilsvarende 600 mg fostemsavir.
- Andre innholdsstoffer er hydroksypropylcellulose, hypromellose, kolloidalt vannfritt silisiumdioksid, magnesiumstearat, poly(vinylalkohol), titandioksid (E 171), makrogol 3350, talk, gult jernoksid (E 172), rødt jernoksid (E 172).

Hvordan Rukobia ser ut og innholdet i pakningen

Rukobia 600 mg depottabletter er beige, ovale, bikonvekse tabletter med ca. 19 mm lengde, 10 mm bredde og 8 mm tykkelse, filmdrasjert og merket med koden «SV 1V7» på én side.

Hver pakning inneholder én eller tre boks som inneholder 60 depottabletter hver.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: + 372 6676 900
estonia@gsk.com

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 385 1 6051 999

Irland

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

Ísland

Vistor hf.

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: + 370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Nederland

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

VIIHVIV HEALTHCARE, UNIPESSOAL, LDA
Tel: + 351 21 094 08 01
viiv.fi.pt@viihealthcare.com

România

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.
Tel: + 4021 3028 208

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.

Sími: +354 535 7000

Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
receptia.sk@gsk.com

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 397000
gskcyprus@gsk.com

Sverige

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

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

United Kingdom

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.