

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rukobia 600 mg depottabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En depottablett innehåller fostemsavirtrometamin motsvarande 600 mg fostemsavir.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depottablett

Beige, bikonvexa, ovala tabletter cirka 19 mm långa, 10 mm breda och 8 mm tjocka och präglade med ”SV 1V7” på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Rukobia är, i kombination med andra antiretrovirala läkemedel, avsett för behandling av vuxna med multiresistent hivinfektion för vilka det inte går att sätta samman någon annan suppressiv antiviral regim (se avsnitt 4.4 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Rukobia ska förskrivas av läkare med erfarenhet av behandling av hivinfektion.

Dosering

Rekommenderad dos är 600 mg fostemsavir två gånger dagligen.

Missade doser

Om patienten missar en dos av fostemsavir ska patienten ta den missade dosen så snart denne kommer ihåg det, såvida det inte nästan är dags för nästa dos. I sådana fall ska man hoppa över den missade dosen, och nästa dos ska tas enligt det vanliga tidsschemat. Patienter ska inte ta dubbel dos för att kompensera för den glömda dosen.

Äldre

Ingen dosjustering är nödvändig (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med nedsatt njurfunktion eller som står på hemodialys (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för fostemsavir för barn och ungdomar i åldern under 18 år har ännu inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 5.2, men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Administreringssätt

Oral användning.

Fostemsavir kan tas med eller utan föda (se avsnitt 5.2). Depottabletten ska sväljas hel med vatten. Den får inte tuggas, krossas eller delas.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidig administrering med starka CYP3A-inducere, inklusive men inte begränsat till: karbamazepin, fenytoin, mitotan, enzalutamid, rifampicin och johannesört (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Immunreaktiveringssyndrom

När behandling med antiretroviral terapi (ART) sätts in hos hivinfekterade patienter med svår immunbrist kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska infektioner uppstå och orsaka allvarliga kliniska tillstånd eller förvärrade symtom. Sådana reaktioner har vanligen observerats under de första veckorna/månaderna efter behandlingsstart med ART. Relevanta exempel är cytomegalovirusretinit, generaliserade och/eller fokala mykobakteriella infektioner samt pneumoni orsakad av *Pneumocystis jirovecii* (tidigare kallat *Pneumocystis carinii*). Alla inflammatoriska symtom måste utredas utan dröjsmål och behandling sättas in vid behov. Autoimmuna sjukdomar (såsom Graves sjukdom, autoimmun hepatit, polymyosit och Guillain-Barres syndrom) har också rapporterats vid immunreakivering; emellertid är tiden till debut mer varierad och tillstånden kan uppträda flera månader efter behandlingsstart, ibland med atypisk manifestation.

QTc-förlängning

En supratherapeutisk dos (cirka 4,2 gånger C_{max} vid terapeutisk dos) av fostemsavir har visats signifikant förlänga QTc-intervallet på EKG (se avsnitt 5.1). Fostemsavir ska användas med försiktighet till patienter med anamnes på förlängt QT-intervall, vid samtidig administration med läkemedel med känd risk för Torsade de pointes (t.ex. amiodaron, disopyramid, ibutilid, prokainamid, kinidin eller sotalol) och till patienter med relevant, befintlig hjärtsjukdom. Äldre patienter kan vara känsligare för läkemedelsinducerad förlängning av QT-intervallet.

Patienter med samtidig hepatit B- eller C-infektion

Kontroller av levervärden rekommenderas hos patienter med samtidig hepatit B- och/eller C-infektion. Patienter med kronisk hepatit B eller C som behandlas med antiretroviral kombinationsterapi löper ökad risk för allvarliga och potentiellt dödliga leverbiverkningar. Vid samtidig antiviral behandling av hepatit B eller C ska även relevant produktinformation för dessa läkemedel beaktas.

Opportunistiska infektioner

Patienterna ska informeras om att fostemsavir och annan antiretroviral behandling inte botar hiv-infektionen och att de fortfarande kan drabbas av opportunistiska infektioner och andra komplikationer till hiv-infektionen. Patienterna ska därför stå under noggrann klinisk kontroll av läkare med erfarenhet av behandling av sådana hiv-associerade sjukdomar.

Osteonekros

Även om etiologin anses vara multifaktoriell (t.ex. faktorer som kortikosteroidanvändning, bisfosfonater, alkoholkonsumtion, svår immunsuppression, högre BMI) har fall av osteonekros rapporterats hos patienter med avancerad hivsjukdom och/eller långvarig exponering för antiretroviral

kombinationsterapi (CART). Patienterna ska uppmanas att söka vård om de får ledvärk eller ledsmärtor, stela leder eller svårigheter att röra sig.

Begränsat omfång av antiviral aktivitet

In vitro-data tyder på att temsavirs antivirala aktivitet är begränsad till hiv-1-grupp M-stammar. Rukobia ska inte användas för att behandla infektioner orsakade av andra hiv-1-stammar än de i grupp M (se avsnitt 5.1).

Inom hiv-1-grupp M är den antivirala aktiviteten mot CRF01_AE-virus avsevärt nedsatt. Tillgänglig data indikerar att denna subtyp har en naturligt förekommande resistens mot temsavir (se avsnitt 5.1). Det rekommenderas att Rukobia inte används för att behandla infektioner orsakade av hiv-1-grupp M-stammar av subtyp CRF01_AE.

Interaktion med andra läkemedel

Samtidig administrering av fostemsavir med elbasvir/grazoprevir rekommenderas inte eftersom ökade koncentrationer av grazoprevir kan öka risken för ökade ALAT-nivåer (se avsnitt 4.5).

Dosändringar och/eller omsorgsfull titrering av dosen rekommenderas för vissa statiner som är substrat för OATP1B1/3 eller BCRP (rosuvastatin, atorvastatin, pitavastatin, simvastatin och fluvastatin) vid samtidig administrering med fostemsavir (se avsnitt 4.5).

När fostemsavir gavs samtidigt med p-piller ökade temsavir koncentrationen av etinylestradiol. Doser av östrogenbaserade behandlingar, däribland p-piller, ska inte innehålla mer än 30 µg etinylestradiol per dag hos patienter som får fostemsavir (se avsnitt 4.5). Dessutom rekommenderas försiktighet hos patienter med ytterligare riskfaktorer för tromboemboliska händelser.

När fostemsavir administreras samtidigt med tenofoviralafenamid (TAF) förväntas temsavir öka plasmakoncentrationen av TAF via hämning av OATP1B1/3 och/eller BCRP. Rekommenderad dos av TAF är 10 mg vid samtidig administrering av fostemsavir (se avsnitt 4.5).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Andra läkemedels effekt på temsavirs farmakokinetik

Temsavir är ett substrat för P-glykoprotein (P-gp) och bröstcancerresistensprotein (BCRP) men inte för organiska anjontransportörer OATP1B1 eller OATP1B3. Dess biotransformering till två cirkulerande metaboliter, BMS-646915 och BMS-930644, medieras av oidentifierade esteraser (36,1 %) respektive av cytokrom P₄₅₀ (CYP)3A4-enzym (21,2 %).

När fostemsavir gavs samtidigt med den starka CYP3A-induceraren rifampicin observerades en signifikant minskning av plasmakoncentrationen av temsavir. Signifikanta minskningar av plasmakoncentrationen av temsavir kan också förekomma när fostemsavir administreras samtidigt med andra starka CYP3A-inducere, vilket kan leda till bortfall av det virologiska svaret (se avsnitt 4.3).

Fostemsavir kan utan dosjustering administreras samtidigt med starka CYP3A4-, BCRP- och/eller P-gp-hämmare (t.ex. klaritromycin, itraconazol, posakonazol och vorikonazol) baserat på resultatet av kliniska interaktionsstudier med kobicistat och ritonavir.

Temsavirs effekt på andra läkemedels farmakokinetik

In vitro hämmade temsavir OATP1B1 och OATP1B3 (IC₅₀ = 32 respektive 16 µM). Dessutom hämmade temsavir och dess två metaboliter (BMS-646915 och BMS-930644) BCRP (IC₅₀ = 12,35 respektive 3,5-6,3 µM). Baserat på dessa data förväntas temsavir påverka farmakokinetiken för aktiva substanser som är substrat för OATP1B1/3 eller BCRP (t.ex. rosuvastatin, atorvastatin, simvastatin,

pitavastatin och fluvastatin). Dosändringar och/eller omsorgsfull titrering av dosen rekommenderas därför för vissa statiner.

Interaktionstabell

Valda läkemedelsinteraktioner redovisas i tabell 1. Rekommendationerna bygger på antingen interaktionsstudier eller förutsedda interaktioner på basis av interaktionens förväntade omfattning och potentialen för allvarliga biverkningar eller förlust av effekt. (Förkortningar: ↑ = ökning; ↓ = minskning; ↔ = ingen signifikant förändring; AUC = arean under kurvan (koncentration vs. tid); C_{max} = maximal observerad koncentration, C_τ = koncentration i slutet av doseringsintervallet; * = jämförelser mellan studier och historiska farmakokinetiska data).

Tabell 1: Interaktioner

Samtidigt läkemedel efter behandlingsområde	Effekt på koncentrationen av temsavir eller samtidigt läkemedel	Rekommendation beträffande samtidig administrering
Antivirala medel mot hiv-1		
<i>Icke-nukleosida omvänt transkriptashämmare</i>		
Efavirenz (EFV)	Temsavir ↓ (induktion av CYP3A-enzym) ¹	Denna interaktion har inte studerats. Efavirenz förväntas minska plasmakoncentrationen av temsavir. Ingen dosjustering är nödvändig.
Etravirin (ETR) utan boostade proteashämmare	Temsavir ↓ AUC ↓ 50 % C _{max} ↓ 48 % C _τ ↓ 52 % (induktion av CYP3A-enzym) ¹ ETR ↔	Etravirin minskade plasmakoncentrationen av temsavir. Ingen dosjustering är nödvändig för något av läkemedlen.
Nevirapin (NVP)	Temsavir ↓ (induktion av CYP3A-enzym) ¹	Denna interaktion har inte studerats. Nevirapin förväntas minska plasmakoncentrationen av temsavir. Ingen dosjustering är nödvändig.
<i>Nukleosida omvänt transkriptashämmare</i>		
Tenofovirdisoproxil (TDF)	Temsavir ↔ AUC ↔ C _{max} ↓ 1 % C _τ ↑ 13 % Tenofovir ↑ AUC ↑ 19 % C _{max} ↑ 18 % C _τ ↑ 28 %	Ingen dosjustering är nödvändig för något av läkemedlen.
Tenofoviralafenamid (TAF)	TAF ↑ (hämmning av OATP1B1/3 och/eller BCRP)	Denna interaktion har inte studerats. Temsavir förväntas öka plasmakoncentrationen av tenofoviralafenamid. Rekommenderad dos av TAF är 10 mg vid samtidig administrering av fostemsavir.
<i>Proteashämmare</i>		
Atazanavir (ATV)/ritonavir (RTV)	Temsavir ↑ AUC ↑ 54 % C _{max} ↑ 68 %	Atazanavir/ritonavir ökade koncentrationen av temsavir. Ingen dosjustering är nödvändig för något av läkemedlen.

	$C_t \uparrow 57 \%$ (hämning av CYP3A-enzym och P-gp) ¹ ATV ↔ RTV ↔	
Darunavir (DRV)/kobicistat	Temsavir ↑ AUC ↑ 97 % C_{max} ↑ 79 % C_t ↑ 124 % (hämning av CYP3A-enzym, P-gp och/eller BCRP) ¹	Darunavir/kobicistat ökade koncentrationen av temsavir. Ingen dosjustering är nödvändig.
Darunavir (DRV)/ritonavir	Temsavir ↑ AUC ↑ 63 % C_{max} ↑ 52 % C_t ↑ 88 % (hämning av CYP3A-enzym och P-gp) ¹ DRV ↔ AUC ↓ 6 % C_{max} ↓ 2 % C_t ↓ 5 % RTV ↔ AUC ↑ 15 % C_{max} ↔ C_t ↑ 19 %	Darunavir/ritonavir ökade plasmakoncentrationen av temsavir. Ingen dosjustering är nödvändig för något av läkemedlen vid samtidig administrering.
Darunavir (DRV)/ritonavir + etravirin	Temsavir ↑ AUC ↑ 34 % C_{max} ↑ 53 % C_t ↑ 33 % Darunavir ↓ AUC ↓ 6 % C_{max} ↓ 5 % C_t ↓ 12 % Ritonavir ↑ AUC ↑ 9 % C_{max} ↑ 14 % C_t ↑ 7 % Etravirin ↔ AUC ↑ 28 % C_{max} ↑ 18 % C_t ↑ 28 %	Darunavir/ritonavir samtidigt administrerade med etravirin ökade plasmakoncentrationen av temsavir. Ingen dosjustering är nödvändig för något av läkemedlen vid samtidig administrering.
<i>Farmakokinetiska förstärkare</i>		
Kobicistat (COBI)	Temsavir ↑ AUC ↑ 93 % C_{max} ↑ 71 % C_t ↑ 136 %	Kobicistat ökade koncentrationen av temsavir. Ingen dosjustering är nödvändig.

	(hämning av CYP3A-enzym, P-gp och/eller BCRP) ¹	
Ritonavir	Temsavir ↑ AUC ↑ 45 % C _{max} ↑ 53 % C _τ ↑ 44 % (hämning av CYP3A-enzym och P-gp) ¹ RTV ↔	Ritonavir ökade plasmakoncentrationen av temsavir. Ingen dosjustering är nödvändig för något av läkemedlen.
Övriga		
Maravirok (MVC)	Temsavir ↔ C _{max} ↑ 13 % AUC ↑ 10 % C _τ ↓ 10 % MVC ↔ AUC ↑ 25 % C _{max} ↑ 1 % C _τ ↑ 37 %	Ingen dosjustering är nödvändig för något av läkemedlen.
Raltegravir (RAL)	Temsavir ↔* RAL ↔*	Ingen dosjustering är nödvändig för något av läkemedlen.
Övriga läkemedel		
Buprenorfin/naloxon	Buprenorfin ↔ AUC ↑ 30 % C _{max} ↑ 24 % Norbuprenorfin ↔ AUC ↑ 39 % C _{max} ↑ 24 %	Ingen dosjustering är nödvändig.
Metadon	Metadon ↔ R-metadon: AUC ↑ 13 % C _{max} ↑ 15 % S-metadon AUC ↑ 15 % C _{max} ↑ 15 %	Ingen dosjustering är nödvändig.
H ₂ -receptorantagonister: Famotidin	Temsavir ↔ AUC ↑ 4 % C _{max} ↑ 1 % C _τ ↓ 10 %	Ingen dosjustering är nödvändig vid kombination med läkemedel som höjer gastriskt pH.
Orala preventivmedel: Etinylestradiol (EE)	EE ↑ AUC ↑ 39 % C _{max} ↑ 40 % (hämning av CYP3A-enzym och/eller BCRP) ¹	EE ska inte överskrida 30 µg dagligen. Försiktighet rekommenderas, särskilt hos patienter med ytterligare riskfaktorer för tromboemboliska händelser (se avsnitt 4.4).

Noretindronacetat (NE)	NE ↔ AUC ↑ 8 % C _{max} ↑ 8 %	Ingen dosjustering är nödvändig.
Rifabutin	Temsavir ↓ AUC ↓ 30 % C _{max} ↓ 27 % C _τ ↓ 41 % (induktion av CYP3A-enzym) ¹	Rifabutin minskade plasmakoncentrationen av temsavir. Ingen dosjustering är nödvändig.
Rifabutin + ritonavir	Temsavir ↑ AUC ↑ 66 % C _{max} ↑ 50 % C _τ ↑ 158 %	Rifabutin samtidigt administrerat med ritonavir ökade plasmakoncentrationen av temsavir. Ingen dosjustering är nödvändig.
Rifampicin	Temsavir ↓ AUC ↓ 82 % C _{max} ↓ 76 % (inducering av CYP3A-enzym)	Samtidig administrering av rifampicin kan leda till bortfall av virologiskt svar för fostemsavir på grund av signifikant minskad plasmakoncentration av temsavir orsakad av kraftig CYP3A4-inducering. Samtidig användning av fostemsavir och rifampicin är därför kontraindicerad. Även om det inte har studerats, är samtidig användning av fostemsavir och andra starka CYP3A4-inducerare kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
HMG-CoA-reduktashämmare Rosuvastatin Atorvastatin Pitavastatin Fluvastatin Simvastatin Pravastatin	Rosuvastatin ↑ AUC ↑ 69 % C _{max} ↑ 78 % (hämning av OATP1B1/3 och/eller BCRP) Pravastatin ↑	Samtidig administrering av fostemsavir ökar plasmakoncentrationen av rosuvastatin på grund av temsavirs hämning av OATP1B1/3 och/eller BCRP. Använd därför lägsta möjliga startdos av rosuvastatin med noggrann övervakning. Även om det inte har studerats, ska den lägsta möjliga startdosen av andra statiner som är substrat för OATP1B1/3 och/eller BCRP användas, med noggrann övervakning avseende biverkningar orsakade av hämning av HMG-CoA-reduktas. Även om det inte har studerats, förväntas inga kliniskt relevanta öknings av plasmakoncentrationen av pravastatin eftersom det inte är ett substrat för BCRP. Ingen dosjustering krävs.
Direktverkande antivirala medel mot hepatit C-virus (HCV DAA) Elbasvir/grazoprevir	Grazoprevir ↑ (Hämning av OATP1B1/3)	Denna interaktion har inte studerats. Temsavir kan öka plasmakoncentrationen av grazoprevir i kliniskt relevant utsträckning genom att hämma OATP1B1/3. Samtidig

Sofosbuvir Ledipasvir Velpatasvir Voxilaprevir Ombitasvir Paritaprevir Dasabuvir Glekaprevir Pibrentasvir Daklatasvir	HCV-DAA ↑	administrering av fostemsavir med elbasvir/grazoprevir rekommenderas inte eftersom ökade koncentrationer av grazoprevir kan öka risken för förhöjt ALAT. Även om det inte har studerats, kan temsavir öka koncentrationen av andra HCV DAA. Ingen dosjustering är nödvändig.
--	-----------	---

¹Potentiell(a) mekanism(er) för läkemedelsinteraktioner

Läkemedel som förlänger QT-intervallet

Det finns ingen information om potentialen för en farmakokinetisk interaktion mellan fostemsavir och läkemedel som förlänger QTc-intervallet på EKG. Baserat på en studie på friska deltagare hos vilka en supratherapeutisk dos av fostemsavir förlängde QTc-intervallet, ska fostemsavir användas med försiktighet när det administreras samtidigt med läkemedel med känd risk för Torsade de pointes (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data (mindre än 300 graviditeter) från användning av fostemsavir i gravida kvinnor.

Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter vid exponering av temsavir som ligger inom intervallet för den rekommenderade dosen till människa (RHD) (se avsnitt 5.3). Hos dräktiga råttor passerar fostemsavir och/eller dess metaboliter placenta och distribueras till alla fetala vävnader.

Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av Rukobia under graviditet.

Amning

För att undvika överföring av hiv rekommenderas att kvinnor som lever med hiv inte ammar sina spädbarn.

Det är okänt om fostemsavir/temsavir utsöndras i bröstmjölks. Tillgänglig toxikokinetisk information från digivande råttor har visat att fostemsavir/temsavir utsöndras i mjölk (se avsnitt 5.3).

Fertilitet

Det finns inga data om fostemsavirs effekter på manlig eller kvinnlig fertilitet. Djurstudier tyder inte på att fostemsavir har några effekter på fertiliteten hos hanar eller honor vid kliniskt relevanta doser (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Fostemsavir har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienten ska informeras om att huvudvärk, yrsel och sömnhighet har rapporterats under behandling med fostemsavir (se avsnitt 4.8). Patientens kliniska status och fostemsavirs biverkningsprofil ska beaktas vid bedömning av patientens förmåga att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den allvarligaste biverkningen var immunreaktiveringssyndrom (se avsnitt 4.4). De vanligaste biverkningar som observerades var diarré (24 %), huvudvärk (17 %), illamående (15 %), hudutslag (12 %), buksmärta (12 %) och kräkningar (11 %).

Tabell över biverkningar

Biverkningarna som identifierats i kliniska studier listas i tabell 2 per kroppssystem, organ och frekvens. Frekvenserna definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Tabell 2: Tabell över biverkningar

Organsystem	Frekvens ¹	Biverkningar
Immunsystemet	Vanliga	Immunrekonstitutionssyndrom ² (se avsnitt 4.4)
Psykiska störningar	Vanliga	Insomni
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk
	Vanliga	Yrsel, sömnhighet, dysgeusi
Hjärtat	Vanliga	QT-förlängning på EKG (se avsnitt 4.4)
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Diarré, illamående, buksmärta ³ , kräkningar
	Vanliga	Dyspepsi, flatulens
Lever och gallvägar	Vanliga	Förhöjda transaminaser ⁴
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Hudutslag ⁵
	Vanliga	Klåda ⁶
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Muskelvärk
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Trötthet
Undersökningar	Vanliga	Förhöjt kreatinin i blodet, förhöjt kreatinfosfokinas i blodet

¹ Beräknat på basis av säkerhetsdata från 570 studiedeltagare (n=370 i en fas III-studie [BRIGHT] vecka 144, och n=200 i en fas II-studie med genomsnittlig duration på 174 veckor).

² Inkluderar inflammatorisk immunreaktiveringsrespons i centrala nervsystemet och immunrekonstitutionssyndrom.

³ Inkluderar bukbesvär, buksmärta och övre buksmärta.

⁴ Inkluderar förhöjningar av ALAT, ASAT, leverenzymerna och transaminaser.

⁵ Inkluderar hudutslag, erytematöst hudutslag, generaliserat hudutslag, makulärt hudutslag, makulopapulöst hudutslag, papulöst hudutslag, kliande hudutslag och vesikulärt hudutslag.

⁶ Inkluderar klåda och generaliserad klåda.

Beskrivning av valda biverkningar

Förändrade laboratorievärden

Efter behandling med fostemsavir observerades förhöjningar av kreatinfosfokinas (CK) som i de flesta fall var milda eller måttliga. Dessa förändringar var sällan associerade med muskuloskeletala besvär och anses inte vara kliniskt betydelsefulla.

Kliniskt betydelsefulla förhöjningar av serumkreatinin har främst förekommit hos patienter med identifierbara riskfaktorer för nedsatt njurfunktion, inklusive anamnes på njursjukdom och/eller samtidiga läkemedel med känd kreatininförhöjande effekt. Något orsakssamband mellan fostemsavir och förhöjt serumkreatinin har inte fastställts.

De asymtomatiska förhöjningarna av kreatinin, kreatinfosfokinas och leverenzymmer var i de flesta fall av grad 1 eller 2 och krävde inte behandlingsavbrott.

Förhöjningar av direkt (konjugerat) bilirubin har observerats efter behandling med fostemsavir. Fall av klinisk betydelse var mindre vanliga och påverkades av faktorer i form av interkurrenta allvarliga episoder av komorbiditet som inte hade något samband med studiebehandlingen (t.ex. sepsis, kolangiokarcinom eller andra komplikationer till samtidig viral hepatitinfektion). I övriga rapporter var förhöjningar av direkt bilirubin (utan klinisk gulsot) typiskt övergående, uppstod utan förhöjda levertransaminaser och avklingade under fortsatt behandling med fostemsavir.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Det finns ingen specifik behandling vid överdosering av fostemsavir. I händelse av överdosering rekommenderas att patienten övervakas för tecken eller symtom på biverkningar och ges lämplig symtomatisk behandling. Understödjande standardbehandling ska sättas in efter behov, däribland monitorering av vitalparametrar liksom observation av patientens kliniska status. Eftersom temsavir i hög grad binds till plasmaproteiner kan det sannolikt inte elimineras i någon större utsträckning med dialys.

Den fortsatta behandlingen ska ges enligt kliniska indikationer eller enligt rekommendation från nationell giftinformationscentral, där sådan finns.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Virushämmande medel för systemiskt bruk, övriga virushämmande medel, ATC-kod: J05AX29.

Verkningsmekanism

Fostemsavir är en prodrug, utan signifikant antiviral aktivitet, som hydrolyseras till den aktiva formen, temsavir, vid klyvning av en fosfonoximetylgrupp *in vivo* (se avsnitt 5.2). Temsavir binder direkt till gp120-subenheten i glykoprotein 160 i hiv-virusets hölje och hämmar selektivt interaktionen mellan viruset och cellernas CD4-receptor. Därmed hindras viruset från att internaliseras i och infektera värdceller.

Farmakodynamisk effekt

Antiviral aktivitet i cellodling

Temsavir uppvisar varierande aktivitet mot flera hiv-1-subtyper. Temsavirs IC₅₀-värde varierade mellan 0,1 och >2000 nM mot kliniska isolat av subtyperna A, B, B', C, D, F, G och CRF01_AE i perifera mononukleära blodceller (PBMC). Temsavir var inte aktivt mot hiv-2. Temsavir är inte aktivt mot grupp O och grupp N p.g.a. höga frekvenser av polymorfism S375H (98 %) och S375M/M426L/M434I (100 %) (se avsnitt 4.4).

Mot en panel med 1337 kliniska isolat testade med PhenoSense Entry assay var genomsnittligt IC₅₀-värde 1,73 nM (intervall 0,018 till >5000 nM). Testade isolat inkluderade subtyp B (n=881), C (n=156), F1 (n=48), A (n=43), BF1 (n=29), BF (n=19), A1 (n=17) och CRF01_AE (n=5). Subtyp CRF01_AE var associerad med högre IC₅₀-värden (5/5 isolat med IC₅₀-värden för temsavir >100 nM). CRF01_AE anses vara naturligt resistens mot temsavir baserat på tillgänglig data, p.g.a. förekomsten av polymorfism vid positionerna S375H och M475I (se nedan).

Antiviral aktivitet vid kombination med andra antivirala medel

Vid testning av temsavir *in vitro* observerades ingen antagonism med abakavir, didanosin, emtricitabin, lamivudin, stavudin, tenofoviridisoproxil, zidovudin, efavirenz, nevirapin, atazanavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, sakvinavir, enfuvirtid, maravirok, ibalizumab, delavirdin, rilpivirin, darunavir, dolutegravir och raltegravir. Dessutom har antivirala läkemedel utan inneboende aktivitet mot hiv (entekavir, ribavirin) ingen synbar effekt på temsavirs aktivitet.

Resistens in vitro

Seriepassage av laboriestammarna LAI, NL₄₋₃ och Bal, i stigande koncentrationer av temsavir under 14 till 49 dagar, resulterade i gp120-substitutioner vid L116, A204, M426, M434 och M475. Fenotyper av rekombinanta LAI-virus innehållande temsavirselektade substitutioner undersöktes. Dessutom utvärderades fenotyper av virus med substitutioner vid position S375 som identifierades i prover tagna före behandling i kliniska studier av fostemsavir. De fenotyper av dessa som ansågs kliniskt relevanta återfinns i tabellen nedan (tabell 3).

Tabell 3: Fenotyper av rekombinanta LAI-virus innehållande kliniskt relevanta gp120-substitutioner

Substitutioner	Fold-change (FC) jämfört med EC ₅₀ för vildtyp	Frekvens i 2018 LANL-database %
Vildtyp	1	-
S375H	48	10,71
S375I	17	1,32
S375M	47	1,17
S375N	1	1,96
S375T	1	8,86
S375V	5,5	-
S375Y	>10000	0,04
M426L	81	5,33
M426V	3,3	0,31
M434I	11	10,19
M434T	15	0,55
M475I	4,8	8,84
M475L	17	0,09
M475V	9,5	0,12

Anm.: Fenotyperna med substitutioner vid L116 och A204 har uteslutits från tabellen eftersom de inte anses vara kliniskt relevanta.

Temsavir förblev aktivt mot laborieframställda CD4-oberoende virus.

Korsresistens

Det fanns ingen evidens för korsresistens mot representativa substanser i andra klasser av antiretroviral (ARV) läkemedel. Temsavir behöll vildtyp-aktivitet mot virus resistent mot INSTI (raltegravir), NNRTI (rilpivirin and efavirenz), NRTI (abakavir, lamivudin, tenofovir och zidovudin) och PI (atazanavir och darunavir). Dessutom bibehöll abakavir, tenofovir, efavirenz, rilpivirin, atazanavir, darunavir och raltegravir aktivitet mot virus muterade i specifika positioner som korrelerar till minskad känslighet för temsavir (S375M, M426L, or M426L plus M475I).

Ingen korsresistens observerades mellan temsavir och maravirok eller enfuvirtid. Temsavir var aktivt mot virus med resistens mot enfuvirtid. Vissa CCR5-tropa, maravirokresistenta virus uppvisade minskad känslighet för temsavir, men det fanns ingen absolut korrelation mellan maravirokresistens och minskad känslighet för temsavir. Maravirok och enfuvirtid behöll aktivitet mot virushöljen från kliniska isolat som hade minskad känslighet för temsavir och innehöll substitutionerna S375H, M426L, eller M426L plus M475I från fas IIa-studien (206267).

Temsavir var aktivt mot flera ibalizumabresistenta virus. Ibalizumab behöll aktivitet mot virus muterade i specifika mutationer (S375M, M426L, eller M426L plus M475I) som korrelerar till minskad känslighet för temsavir. I BRIGHTE identifierades hiv-1 gp120 E202 som en sällsynt behandlingsrelaterad substitution som kan minska känsligheten för temsavir och, beroende på höljets sekvenskontext, även kan leda till minskad känslighet för ibalizumab.

Virologiskt svar vid dag 8 per genotyp och fenotyp i BRIGHTE

Gp120 resistens-associerade polymorfismers (RAPs) effekt på svaret av funktionell monoterapi med fostemsavir vid dag 8 utvärderades i fas III-studien (BRIGHTE [205888]) på uttalat behandlingserfarna vuxna deltagare. Förekomsten av gp120-RAPs vid nyckel-positionerna S375, M426, M434, eller M475 var associerat med en generellt lägre minskning av hiv-1 RNA och färre deltagare som uppnådde $>0,5 \log_{10}$ sänkning av hiv-1 RNA jämfört med deltagare utan ändringar i dessa positioner (se tabell 4).

Fold change av känslighet för temsavir i deltagar-isolaten vid screening var högst variabla och sträckte sig från 0,06 till 6651. Effekten av att screena fostemsavir-fenotyp på respons av $>0,5 \log_{10}$ -minskning vid dag 8 värderades i ITT-E populationen (tabell 5). Även om det förefaller finnas en trend mot minskat kliniskt svar vid högre IC_{50} -värden för temsavir, går det således inte att tillförlitligt prediktera effektresultatet för den aktuella populationen på basis av denna baslinjesvariabel.

Tabell 4: Virologisk svarskategori dag 8 (randomiserad kohort) vid närvaro av gp120 resistens-associerade polymorfismer (RAPs) vid baslinjen – ITT-E-population

	n	Randomiserad kohort fostemsavir 600 mg 2 ggr/dag (N=203) n (%)			
		Svarskategori ^a			Saknas ^b
		>1,0 log ₁₀	>0,5 till ≤1,0 log ₁₀	≤0,5 log ₁₀	
n	203	93	38	64	8
Sekvenserad	194				
Inga gp120-RAPs (vid fördefinierade platser)	106	54 (51)	25 (24)	24 (23)	3 (3)
Fördefinierade gp120-RAPs (S375H/I/M/N/T, M426L, M434Im N475I)	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 RAPs	80	31 (39)	12 (15)	34 (43)	3 (4)
1 gp120 RAPs	8	5 (63)	0	3 (38)	0

a. Förändring av hiv-1-RNA (log₁₀ kopior/ml) från dag 1 till dag 8, n (%).

b. Studiedeltagare för vilka virologisk svarskategori dag 8 inte kunde utvärderas på grund av avsaknad av hiv-1-RNA dag 1 eller dag 8, n (%).

Anm.: S375Y ingick inte i listan över fördefinierade substitutioner för analys i fas 3-studien. Den identifierades dock senare som en ny polymorfism och visades avsevärt minska känsligheten för temsaviri ett LAI-hölje *in vitro*.

RAPs = Resistens-associerade polymorfismer

Tabell 5: Virologisk svarskategori vid dag 8 (randomiserad kohort) utifrån fenotyp vid baslinjen – ITT-E-population

Baslinje temsavir IC₅₀ fold change (FC)-kategori	Virologiskt svar vid day 8 (>0.5 log₁₀ minskning av hiv-1 RNA från dag 1 till day 8) n=203
IC ₅₀ FC-värde ej rapporterat	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 subtyp AE

Inom hiv-1-grupp M visade temsavir avsevärt minskad aktivitet mot isolat av subtyp AE. Rukobia rekommenderas inte för användning vid behandling av infektioner orsakade av hiv-1 grupp M subtyp CRF01_AE-stammar. Genotypning av subtyp AE virus identifierade polymorfismer vid positionerna S375H och M475I på gp120, vilka har associerats med sänkt känslighet för fostemsavir. Subtyp AE är en dominerande subtyp i sydost-asien, men den är inte frekvent förekommande på andra platser.

Två studiedeltagare i den randomiserade kohorten hade virus av subtyp AE vid screening. En studiedeltagare (EC₅₀ FC >4,747 och gp120-substitutioner vid S375H och M475I vid baslinjen) svarade inte på fostemsavir dag 8. Den andra studiedeltagaren (EC₅₀ FC 298 och gp120-substitution vid S375N vid baslinjen) fick placebo under funktionell monoterapi. Båda studiedeltagarna hade hiv-RNA <40 kopior/ml vecka 96 under behandling med fostemsavir plus OBT (optimerad bakgrundsterapi) som inkluderade dolutegravir.

Uppkomst av resistens in vivo

Procentandelen randomiserade studiedeltagare som drabbades av virologisk svikt till och med analysen vecka 96 var 25 % (69/272) i den randomiserade kohorten (tabell 6). Totalt hade 50 % (26/52) av virus hos de utvärderbara deltagarna med virologisk svikt i den randomiserade kohorten nytillkomna gp120-genotypiska substitutioner vid fyra nyckelområden (S375, M426, M434 och M475).

Medianvärdet för temsavirs EC₅₀ FC vid svikt i randomiserade, utvärderbara, deltagar-isolat med nytillkomna gp120-substitutioner var 1 755-faldig vid position 375, 426, 434 eller 475 (n = 26) vilket ska jämföras med 3-faldig för isolat utan nytillkomna gp120-substitutioner vid dessa positioner (n = 26).

Av de 25 utvärderbara studiedeltagare i den randomiserade kohorten med viral svikt och nytillkomna substitutioner vid S375N och M426L samt (mindre frekvent) S375H/M, M434I och M475I, hade 88 % (22/25) temsavir på IC₅₀ FC-kvot >3 (FC-kvoten är temsavir IC₅₀ FC under behandling i jämförelse med baslinjen).

Överlag, hos patienter med virologisk svikt i den randomiserade kohorten så uttryckte 21/69 (30 %) av virusisolaten hos dessa patienter genotypisk eller fenotypisk resistens till minst ett läkemedel ur OBT vid screening, och vid fallen med viral svikt hade 48 % (31/64) av virus-isolaten uppkomst av resistens mot minst ett läkemedel ur OBT (data efter baslinjen).

I den icke-randomiserade kohorten observerades viral svikt hos 51 % (50/99) till och med vecka 96 (tabell 6). Medan andelen virus med gp120 resistens-associerade substitutioner vid screening var liknande mellan patienter i de randomiserade och icke-randomiserade kohorterna, så var andelen av virus-isolat med framträdande gp120 resistens-associerade substitutioner vid tiden för viral svikt högre hos den icke-randomiserade kohorten (75 % mot 50 %). Temsavirs median-EC₅₀ FC vid svikt hos icke-randomiserade, utvärderbara deltagar-isolat vid framträdande substitutioner vid positionerna 375,

426, 434 och 475 (n = 33) var 4 216-faldigt. I kontrast var det en 402-faldig FC för isolater utan substitutioner vid dessa positioner (n = 11).

Av de 32 utvärderbara fallen av viral svikt i den icke-randomiserade kohorten med framträdande substitutioner S375N och M426L samt (mindre frekvent) S375H/M, M434I och M475I, hade 91 % (29/30) temsavir på IC₅₀ FC-kvot > 3-faldig.

Överlag, hos patienter med virologisk svikt i den icke-randomiserade kohorten så uttryckte 45/50 (90 %) av virusisolaten hos dessa patienter genotypisk eller fenotypisk resistens till minst ett läkemedel ur OBT vid screening, och vid fallen med viral svikt hade 55 % (27/49) av virus-isolaten framträdande resistens mot minst ett läkemedel ur OBT (data efter baslinjen).

Tabell 6: Viral svikt under BRIGHTE-prövningen

	Randomiserad kohort total	Icke-randomiserad kohort total
Antal fall med viral svikt	69/272 (25 %)	50/99 (51 %)
Viral svikt med tillgänglig gp120-data vid baslinjen	68/272 (25%)	48/99 (48 %)
Med baslinje EN RAPs	42/68 (62%)	26/48 (54 %)
Viral svikt med gp120-data efter baslinjen	52	44
Med någon uppkomst av EN RAS ^a	26/52 (50 %)	33/44 (75 %)
Med framträdande EN RAS ^b	25/52 (48 %)	32/44 (73 %)
S375H	1/52 (2 %)	2/44 (5 %)
S375M	1/52 (2 %)	3/44 (7 %)
S375N	13/52 (25 %)	17/44 (39 %)
M426L	17/52 (33 %)	21/44 (48 %)
M434I	5/52 (10 %)	4/44 (9 %)
M475I	6/52 (12 %)	5/44 (11 %)
Med EN RAS och med temsavir IC ₅₀ fold change-kvot >3-faldig ^{b,c}	22/52 (42 %)	29/44 (66 %)
Utan EN RAS och med temsavir IC ₅₀ fold change-kvot >3-faldig ^c	3/52 (6 %)	2/44 (5 %)

EN RAPs = Hölj-resistens-associerade polymorfismer; EN RAS = Hölj-resistens-associerade substitutioner.

a. Substitutioner vid positionerna: S375, M426, M434, M475.

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

c. Temsavir IC₅₀ fold change-kvot >3-faldigt faller utanför vanlig variabilitet som observeras i PhenoSense Entry assay.

Effekter på EKG

I en randomiserad, placebo- och aktivt kontrollerad, dubbelblind, grundlig överkorsningsstudie av QTc-intervall fick 60 friska deltagare oralt administrerat placebo, fostemsavir 1200 mg en gång dagligen, fostemsavir 2400 mg två gånger dagligen och moxifloxacin 400 mg (aktiv kontroll) i en slumpvis sekvens. Fostemsavir 1200 mg administrerat en gång dagligen, hade inte någon kliniskt betydelsefull påverkan på QTc-intervallet emedan maximal, genomsnittlig, tidsmatchad (2-sidig 90 % övre konfidensgräns), placebojusterad QTc-förändring från baslinjen baserad på Fridericias korrekionsmetod (QTcF) var 4,3 (6,3) millisekunder (dvs. under tröskeln för kliniskt betydelsefull förändring på 10 millisekunder). Fostemsavir 2400 mg administrerat två gånger dagligen, i 7 dagar var emellertid associerat med en kliniskt betydelsefull förlängning av QTc-intervallet emedan den maximala, genomsnittliga, tidsmatchade (2-sidig 90 % övre konfidensgräns), placebojusterade förändringen av QTcF-intervallet från baslinjen var 11,2 (13,3) millisekunder. Administrering vid steady-state av 600 mg fostemsavir två gånger dagligen resulterade i ett genomsnittligt C_{max} för temsavir som var cirka 4,2-faldigt lägre än den temsavirkoncentration som förutses förlänga QTcF-intervallet med 10 millisekunder (se avsnitt 4.4).

Klinisk effekt

Effekten av fostemsavir hos hiv-infekterade, uttalat behandlingserfarna vuxna patienter bygger på data från en delvis randomiserad, internationell, dubbelblind, placebokontrollerad fas III-studie BRIGHT 205888, utförd på 371 uttalat behandlingserfarna hiv-1-infekterade patienter med resistens mot flera läkemedelsklasser. Alla studiedeltagare skulle vid baslinjen ha en virusmängd på minst 400 kopior/ml och ≤ 2 klasser av ARV-läkemedel kvar på grund av resistens, intolerabilitet, kontraindikation eller andra säkerhetsaspekter.

Vid screening hade studiedeltagarna i den randomiserade kohorten ett, men inte mer än två, fullt aktiva och tillgängliga ARV som kunde kombineras som del i en effektiv bakgrundsregim. Utöver den pågående, sviktande regimen fick 272 studiedeltagare antingen blindat fostemsavir 600 mg två gånger dagligen (n=203) eller placebo (n=69) i 8 dagars funktionell monoterapi. Efter dag 8 fick de randomiserade studiedeltagarna fostemsavir, 600 mg två gånger dagligen, ej blindat, plus OBT. Den randomiserade kohorten ger primär evidens för fostemsavirs effekt.

I den icke-randomiserade kohorten behandlades 99 studiedeltagare, för vilka det inte fanns några fullt aktiva, godkända läkemedel tillgängliga vid screening, med fostemsavir 600 mg två gånger dagligen, ej blindat, plus OBT, från dag 1 och framåt. Läkemedelskandidat(er) fick användas som komponent i OBT.

Tabell 7: Sammanfattning av demografi och karakteristika vid baslinjen i BRIGHTE-studiens ITT-E-population

	Randomiserad kohort			Icke-randomiserad kohort FTR 600 mg 2 ggr/d (N=99)	TOTALT (N=371)
	Placebo ^a (N=69)	FTR 600 mg 2 ggr/d (N=203)	Totalt (N=272)		
Kön, n (%)					
Man	57 (83)	143 (70)	200 (74)	89 (90)	289 (78)
Ålder (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)
Etnicitet, n (%)					
Ljushyad	48 (70)	137 (67)	185 (68)	74 (75)	259 (70)
Hiv-1-RNA (log ₁₀ kopior/ml) vid baslinjen					
Median	4,6	4,7	4,7	4,3	4,6
CD4+ vid baslinjen (celler/mm ³)					
Median	100,0	99,0	99,5	41,0	80,0
CD4+ vid baslinjen (celler/mm ³), n (%)					
<20	17 (25)	55 (27)	72 (26)	40 (40)	112 (30)
<200	49 (71)	150 (73)	199 (72)	79 (79)	278 (75)
AIDS-anamnes, n (%) ^c					
Ja	61 (88)	170 (84)	231 (85)	89 (90)	320 (86)
Antal år med hiv-behandling, n (%)					
>15	40 (58)	142 (69)	182 (67)	80 (81)	262 (70)
Antal tidigare ART-regimer (inklusive pågående, sviktande regim) n (%)					
5 eller fler	57 (83)	169 (83)	226 (83)	90 (91)	316 (85)
Antal fullt aktiva läkemedel i ursprunglig OBT, n (%)					
0	1 (1)	15 (7)	16 (6)	80 (81)	96 (26)
1	34 (49)	108 (53)	142 (52)	19 (19) ^d	161 (43)
2	34 (49)	80 (39)	114 (42)	0	114 (31)
Antal med samtidig hepatit B- och/eller C-infektion i anamnesen					
n (%)	6 (9)	15 (7)	21 (8)	8 (9)	29 (8)

- Studiedeltagare randomiserade till placebogrupperna fick fostemsavir 600 mg 2 ggr/d under den öppna fasen.
- Ålder tillskrivs när fullständigt födelsedatum inte finns att tillgå.
- AIDS i anamnesen = Ja om studiedeltagaren hade ett nadir CD4+-värde <200 celler/mm³, eller om svaret på "Har studiedeltagaren AIDS?" är "Ja" i CRF för sjukdomshistoria.
- N=15 (15 %) fick ibalizumab, som var en läkemedelskandidat när BRIGHTE-studien påbörjades.

Analysen för det primära effektmåttet, baserad på den justerade, genomsnittliga minskningen av hiv-1-RNA från dag 1 till dag 8 i den randomiserade kohorten, visade att fostemsavir var överlägset placebo (minskning med 0,79 respektive 0,17 log₁₀, p<0,0001, ITT-E-[Intent To Treat-Exposed]-population) (tabell 8).

Tabell 8: Log₁₀-förändring av hiv-1-RNA i plasma (kopior/ml) från dag 1 till dag 8 (randomiserad kohort) i BRIGHTE-studien – ITT-E-population

Randomiserad behandling	n	Justerat medelvärde ^a (95 % CI)	Skilnad ^b (95 % CI)	p-värde ^c
Placebo	69	-0,166 (-0,326; -0,007)	-	-
Fostemsavir 600 mg två gånger dagligen	201 ^d	-0,791 (-0,885; -0,698)	-0,625 (-0,810; -0,441)	<0,0001

- Medelvärde justerat med log₁₀ hiv-1-RNA, dag 1

- b. Skillnad: fostemsavir – placebo.
- c. Genomsnittlig förändring av virusmängd från baslinjen (fostemsavir = placebo).
Anm.: p-värde från Levene's Test of Homogeneity of variance 0,2082.
- d. Två studiedeltagare (båda i fostemsavirarmen) för vilka hiv-1-RNA-värden på dag 1 saknades inkluderades inte i analysen.

Dag 8 hade 65 % (131/203) och 46 % (93/203) av studiedeltagarna en minskning i virusmängden från baslinjen på $>0,5 \log_{10}$ kopior/ml respektive $>1 \log_{10}$ kopior/ml i fostemsavirgruppen jämfört med 19 % (13/69) respektive 10 % (7/69) av studiedeltagarna i placebogrupperna.

Enligt subgruppsanalysen uppnådde fostemsavirbehandlade, randomiserade studiedeltagare med hiv-1-RNA vid baslinjen >1 000 kopior/ml en medianminskning i virusmängd på $1,02 \log_{10}$ kopior/ml dag 8 jämfört med en minskning på $0,00 \log_{10}$ kopior/ml hos studiedeltagare behandlade med placebo.

Medianförändringen av hiv-1-RNA $\log_{10}$ kopior/ml från dag 1 till dag 8 för funktionell monoterapi med FTR var liknande hos studiedeltagare med virus av subtyp B och icke-B-subtyp (F1, BF1 och C). Vid dag 8 observerades ett mindre uttalat mediansvar hos subtyperna A1 (n=2) och AE (n=1) men urvalsstorleken var begränsad (tabell 9).

Tabell 9: Förändring av hiv-1-RNA ($\log_{10}$ kopior/ml) från dag 1 till dag 8 per hiv-subtyp vid baslinjen

Randomiserad kohort FTR 600 mg 2 ggr/dag (N=203)								
Förändring av hiv-1-RNA i plasma ($\log_{10}$ kopior/ml) från dag 1 till dag 8								
Hiv-subtyp vid baslinjen	n	Medel	SD	Median	Q1	Q3	Min.	Max.
n	199 ^a	-0,815	0,7164	-0,877	-1,324	-0,317	-2,70	1,25
B	159 ^a	-0,836	0,7173	-0,923	-1,360	-0,321	-2,70	1,25
F1	14	-0,770	0,6478	-0,760	-1,287	-0,417	-1,61	0,28
BF1	10	-0,780	0,5515	-0,873	-1,074	-0,284	-1,75	-0,01
C	6	-0,888	0,6861	-0,823	-1,155	-0,558	-2,02	0,05
A1	2	-0,095	0,3155	-0,095	-0,318	0,128	-0,32	0,13
AE	1	0,473		0,473	0,473	0,473	0,47	0,47
Övriga ^b	7	-0,787	1,0674	-1,082	-1,529	-0,034	-2,11	1,16

Anm.: FTR-monoterapi avser funktionell monoterapi där FTR ges mot bakgrund av sviktande ARV-behandling.

- a. Antal studiedeltagare med data tillgängliga både för dag 1 och dag 8.
- b. Övriga inkluderar (n): ej analyserbar/ej rapporterad (1), G (2); rekombinant virus/blandningar (4).

Virologiskt resultat enligt snapshotanalys av ITT-E-populationen vecka 24, 48 och 96 visas i tabell 10 och 11 för den randomiserade respektive den icke-randomiserade kohorten.

Tabell 10: Virologiska resultat (hiv-1-RNA <40 kopior/ml) vecka 24, 48 och 96 med fostemsavir (600 mg två gånger dagligen) plus optimerad bakgrundsbehandling (randomiserad kohort) i BRIGHT-studien (ITT-E-population, snapshotalgoritm)

	Fostemsavir 600 mg två gånger dagligen		
	Vecka 24 (N = 272)	Vecka 48 (N = 272)	Vecka 96 (N = 272)
Hiv-1-RNA <40 kopior/ml	53 %	54 %	60 %
Hiv-1-RNA ≥ 40 kopior/ml	40 %	38 %	30 %
Data i fönstret inte <40 kopior/ml	32 %	26 %	12 %
Avbröt på grund av bristande effekt	<1 %	2 %	4 %
Avbröt av andra skäl medan icke-supprimerad	1 %	3 %	6 %
Förändring av ART-regim	6 %	7 %	8 %
Inga virologiska data	7 %	8 %	10 %

Orsaker			
Avbröt studien/studieläkemedlet på grund av biverkning eller död	4 %	5 %	6 %
Avbröt studien/studieläkemedlet av andra skäl	2 %	3 %	3 %
Data saknas för fönstret men kvar i studien	1 %	<1 %	2 %
Hiv-1-RNA <40 kopior/ml per kovariat vid baslinjen n/N (%)			
Virusmängd i plasma vid baslinjen (kopior/ml)			
<100 000	116 / 192 (60 %)	118 / 192 (61 %)	124 / 192 (65 %)
≥100 000	28 / 80 (35 %)	28 / 80 (35 %)	39 / 80 (49 %)
CD4+ vid baslinjen (celler/mm³)			
<20	23 / 72 (32 %)	25 / 72 (35 %)	33 / 72 (46 %)
20 till <50	12 / 25 (48 %)	12 / 25 (48 %)	14 / 25 (56 %)
50 till <200	59 / 102 (58 %)	59 / 102 (58 %)	62 / 102 (61 %)
≥200	50 / 73 (68 %)	50 / 73 (68 %)	54 / 73 (74 %)
Antal fullt aktiva och tillgängliga antiretrovirala (ARV) klasser i initial OBT			
0*	5 / 16 (31 %)	5 / 16 (31 %)	3 / 16 (19 %)
1	80 / 142 (56 %)	82 / 142 (58 %)	92 / 142 (65 %)
2	59 / 114 (52 %)	59 / 114 (52 %)	68 / 114 (60 %)
Svar med DTG som komponent i OBT			
DTG	129/229 (56 %)	127/229 (55 %)	146/229 (64 %)
DTG (en gång dagligen)	35/58 (60 %)	34/58 (59 %)	40/58 (69 %)
DTG (två gånger dagligen)	94/171 (55 %)	93/171 (54 %)	106/171 (62 %)
Inget DTG	15/43 (35 %)	19/43 (44%)	17/43 (40%)
Svar med DTG och DRV som komponent i OBT			
DTG och DRV	68/117 (58 %)	60/117 (51 %)	75/117 (64 %)
Med DTG, utan DRV	61/112 (54 %)	67/112 (60 %)	71/112 (63 %)
Utan DTG, med DRV	5/17 (29 %)	8/17 (47 %)	8/17 (47 %)
Utan DTG eller DRV	10/26 (38 %)	11/26 (42 %)	9/26 (35 %)
Kön			
Man	104 / 200 (52 %)	102 / 200 (51 %)	118 / 200 (59 %)
Kvinna	40 / 72 (56 %)	44 / 72 (61 %)	45 / 72 (63 %)
Etnicitet			
Ljushyd	90 / 185 (49 %)	92 / 185 (50 %)	103 / 185 (56 %)
Mörkhyad eller afroamerikan/annan	54 / 87 (62 %)	54 / 87 (62 %)	60 / 87 (69 %)
Ålder (år)			
<50	81 / 162 (50 %)	81 / 162 (50 %)	96 / 162 (59 %)

≥50	63 / 110 (57 %)	65 / 110 (59 %)	67 / 110 (61 %)
-----	--------------------	--------------------	--------------------

N = Antal patienter i den randomiserade kohorten.

OBT = Optimerad bakgrundsterapi; DRV = Darunavir, DTG = Dolutegravir

* Inkluderar studiedeltagare som aldrig påbörjade OBT, felaktigt tilldelades den randomiserade kohorten eller hade en eller fler aktiva ARV-läkemedel tillgängliga vid screening men inte använde dessa som komponent i initial OBT.

I den randomiserade kohorten uppnåddes virusmängd <200 hiv-1-RNA-kopior/ml hos 68 %, 69 % och 64 % av studiedeltagarna vecka 24, 48 respektive 96. Vid dessa tidpunkter var andelen studiedeltagare med virusmängd <400 hiv-1-RNA-kopior/ml 75 %, 70 % respektive 64 % (ITT-E, snapshotalgoritmen). Genomsnittliga förändringar i antal T-celler från baslinjen fortsatte att öka över tid (dvs. 90 celler/mm³ vecka 24, 139 celler/mm³ vecka 48 och 205 celler/mm³ vecka 96). Baserat på en subanalys i den randomiserade kohorten hade studiedeltagarna med det minsta antalet CD4+ T-celler vid baslinjen (<20 celler/mm³) en likartad ökning av antalet CD4+-celler över tid jämfört med studiedeltagare med större antal CD4+ T-celler vid baslinjen (>50, >100, >200 celler/mm³).

Tabell 11 Virologiska resultat (hiv-1-RNA <40 kopior/ml) vecka 24, 48 och 96 med fostemsavir (600 mg två gånger dagligen) plus optimerad bakgrundsbehandling (icke-randomiserad kohort) i BRIGHT-studien (ITT-E-population, snapshotalgoritmen)

	Fostemsavir 600 mg två gånger dagligen		
	Vecka 24 (N = 99)	Vecka 48 (N = 99)	Vecka 96 (N = 99)
Hiv-1-RNA <40 kopior/ml	37 %	38 %	37 %
Hiv-1-RNA ≥40 kopior/ml	55 %	53 %	43 %
Data i fönstret inte <40 kopior/ml	44 %	33 %	15 %
Avbröt på grund av bristande effekt	0 %	2 %	3 %
Avbröt av andra skäl medan icke-supprimerad	2 %	3 %	6 %
Förändring av ART-regim	8 %	14 %	19 %
Inga virologiska data	8 %	9 %	19 %
Orsaker			
Avbröt studien/studieläkemedlet på grund av biverkning eller död	4 %	7 %	14 %
Avbröt studien/studieläkemedlet av andra skäl	0 %	2 %	4 %
Data saknas för fönstret men kvar i studien	4 %	0 %	1 %

I den icke-randomiserade kohorten (studiedeltagare utan några fullt aktiva och godkända ARVs vid screening) var andelen studiedeltagare med hiv-1-RNA <200 kopior/ml 42 %, 43 % och 39 %, och andelen studiedeltagare med hiv-1-RNA <400 kopior/ml var 44 %, 44 % och 40 % vecka 24, 48 respektive 96 (ITT-E, snapshotalgoritmen). Genomsnittliga förändringar i antalet CD4+-celler vid baslinjen ökade över tid: 41 celler/mm³ vecka 24, 64 celler/mm³ vecka 48 och 119 celler/mm³ vecka 96.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Rukobia för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av hivinfektion (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för temsavir efter administrering av fostemsavir är likartad för friska och hiv-1-infekterade personer. Hos hiv-1-infekterade patienter låg den interindividuella variabiliteten (%CV) i C_{max} och AUC för temsavir i plasma på 20,5 - 63 % och i C_t på 20 - 165 %. Den interindividuella variabiliteten i oralt clearance och oral central distributionsvolym beräknad från en

populationsfarmakokinetisk analys av friska deltagare i valda fas 1-studier och hivinfekterade patienter var 43 % respektive 48 %.

Absorption

Fostemsavir är en prodrug som metaboliseras till temsavir via alkaliskt fosfatas i tunntarmlumens yta och kan generellt inte påvisas i plasma efter oral administrering. Den aktiva formen, temsavir, absorberas snabbt med en mediantid till maximala plasmakoncentrationer (T_{max}) på 2 timmar efter dosering (i fasta). Temsavir absorberas genom tunntarmen och cecum/proximala colon ascendens.

Farmakokinetiska parametrar efter flera orala doser av fostemsavir 600 mg två gånger dagligen hos hiv-1-infekterade, vuxna studiedeltagare visas i tabell 12.

Tabell 12: Farmakokinetiska parametrar för temsavir efter upprepade oral administrering av fostemsavir 600 mg två gånger dagligen

Farmakokinetiska parametrar	Geometriskt medelvärde ^a
C_{max} (µg/ml)	1,77 (39,9)
AUC (µg*timme/ml)	12,90 (46,4)
C_{12} (µg/ml)	0,478 (81,5)

a. Baserat på populationsfarmakokinetiska analyser med eller utan föda, i kombination med andra antiretrovirala läkemedel.

CV = Variationskoefficient.

Temsavirs absoluta biotillgänglighet var 26,9 % efter oral administrering av en 600 mg-dos fostemsavir.

Effekt av föda

Temsavirs biotillgänglighet (AUC) påverkades inte av en standardmåltid (cirka 423 kcal, 36 % fett) men ökade med 81 % vid administrering med en fettrik måltid (cirka 985 kcal, 60 % fett) vilket inte anses vara kliniskt signifikant. Oavsett kalori- och fettinnehåll hade föda ingen påverkan på C_{max} för temsavir i plasma.

Distribution

Temsavir binds till 88 % till humana plasmaproteiner baserat på *in vivo*-data. Humant serum albumin står för merparten av temsavirs plasmaproteinbindning hos människa. Distributionsvolymen för temsavir vid steady-state (V_{ss}) efter intravenös administrering beräknas vara 29,5 l. Kvoten totalt radiokol C_{max} i blod:plasma var cirka 0,74, vilket tyder på en minimal association mellan temsavir eller dess metaboliter och röda blodkroppar. Den fria fraktionen av temsavir i plasma var cirka 12 till 18 % hos friska personer, 23 % hos personer med grav leverfunktionsnedsättning, 19 % hos personer med grav njurfunktionsnedsättning och 12 % hos hiv-1-infekterade patienter.

Metabolism

In vivo metaboliseras temsavir primärt via esterasmedierad hydrolys (36,1 % av den administrerade dosen) och sekundärt via CYP3A4-medierade oxidativa (21,2 % av den administrerade dosen) vägar. Andra icke-CYP3A4-metaboliter står för 7,2 % av den administrerade dosen. Glukuronidering är en mindre väg (<1 % av den administrerade dosen).

Temsavir metaboliseras i hög grad, vilket framgår av det faktum att endast 3 % av den administrerade dosen återvinns i urin och feces hos människa. Temsavir biotransformerar till två dominerande cirkulerande metaboliter, BMS-646915 (en produkt av hydrolys) och BMS-930644 (en produkt av N-dealkylering).

Interaktioner

Signifikanta interaktioner förväntas inte när fostemsavir administreras samtidigt med substrat för CYP-enzym, uridindifosfatglukuronosyltransferaser (UGT), P-gp, MRP2 (multidrug resistance protein), BSEP (bile salt export pump), NTCP (sodium taurocholate co-transporting polypeptide), OAT1, OAT3, OCT1 och OCT2 (organiska katjontransportörer) baserat på *in vitro*- och kliniska läkemedelsinteraktionsdata. Baserat på *in vitro*-data hämmade temsavir och dess två metaboliter (BMS-646915 och BMS-930644) MATE (multidrug and toxin extrusion protein) 1/2K. Det är osannolikt att denna interaktion har någon klinisk betydelse.

Eliminering

Temsavir har en terminal halveringstid på 11 timmar. Clearance av temsavir i plasma efter intravenös administrering var 17,9 l/tim, och skenbart clearance (CL/F) efter oral administrering var 66,4 l/tim. Efter oral administrering av en 300-mg dos av ¹⁴C-märkt fostemsavir i en human massbalansstudie återvanns 51 % och 33 % av radioaktiviteten i urin respektive feces. Baserat på begränsade gallprover i denna studie (3 till 8 timmar efter dosering) stod gallclearance för 5 % av den radioaktiva dosen, vilket tyder på att en del av utsöndringen via feces härrör från biliär utsöndring.

Linjäritet/icke-linjäritet

Efter en dos och upprepad administrering av fostemsavir depottabletter föreföll ökningen av temsavirs exponering i plasma (C_{max} och AUC) vara dosproportionell, eller något högre än dosproportionell, hos hiv-1-infekterade studiedeltagare.

Särskilda patientpopulationer

Pediatriska patienter

Farmakokinetiken för temsavir har inte utvärderats hos barn och ungdomar yngre än 18 år.

Äldre

En populationsfarmakokinetisk analys av temsavir på data från hiv-1-infekterade vuxna visade att åldern inte hade någon kliniskt relevant effekt på exponeringen av temsavir.

Farmakokinetiska data för temsavir hos personer över 65 år är begränsade. Äldre patienter kan vara känsligare för läkemedelsinducerad förlängning av QT-intervallet (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Effekten av nedsatt njurfunktion på exponeringen av temsavir efter en 600 mg dos fostemsavir utvärderades i en öppen studie på 30 deltagare med normal njurfunktion, lätt, måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion och personer med terminal njursjukdom på hemodialys (n=6 per grupp). Baserat på kreatininclearance (ml/min) enligt följande: ≤ 60 till ≤ 89 (lätt), ≤ 30 till <60 (måttlig), <30 (grav och terminal njursjukdom på hemodialys), hade nedsatt njurfunktion inte någon kliniskt relevant effekt på farmakokinetiska exponeringsparametrar (C_{max} och AUC) för temsavir (totalt och obundet). Genomsnittlig obunden fraktion (f_u) av temsavir hos gruppen med gravt nedsatt njurfunktion var uppskattningsvis 58 % högre i jämförelse med gruppen med normal njurfunktion.

Regressionsanalysens uppskattade medelvärde ökade för temsavir i plasma (obunden fraktion) C_{max} och AUC var ≤ 15 % samt AUC ≤ 30 % för grupperna med lätt, måttligt och gravt nedsatt njurfunktion. C_{max} (bunden och obunden) var lägre än tröskeln för C_{max} på en ca 4,2-faldig ökning (7500 ng/ml) som fastställdes baserat på temsavirs dos-respons. Temsavir eliminerades långsamt med hemodialys. Cirka 12,3 % av den administrerade dosen eliminerades under en 4-timmars dialysbehandling. Hemodialys som påbörjades 4 timmar efter dosering av temsavir var associerad med en ökning av C_{max} för totalt temsavir i plasma på i genomsnitt 46 % och en minskning av AUC på i genomsnitt 11 % jämfört med farmakokinetiska parametrar utan hemodialys.

Nedsatt leverfunktion

Effekten av nedsatt leverfunktion på exponeringen av temsavir efter en 600 mg-dos fostemsavir

utvärderades i en öppen studie på 30 vuxna deltagare med normal (n=12), lätt (Child-Pugh klass A, n=6), måttlig (Child-Pugh klass B, n=6) och grav (Child-Pugh klass C, n=6) leverfunktionsnedsättning. Hos patienter med lätt till grav leverfunktionsnedsättning ökade exponeringen av obundet och totalt temsavir ($C_{\max}$ och AUC) med 1,2-2,2 gånger. Den övre gränsen för tväsidigt 90 % KI för påverkan av nedsatt leverfunktion på $C_{\max}$ för totalt och obundet temsavir i plasma var dock lägre än tröskeln för $C_{\max}$, uppskattat till en 4,2-faldig ökning (7500 ng/ml), som fastställdes på basis av responsen på temsavirexponering (se avsnitt 5.1, Effekter på EKG).

Kön

Populationsfarmakokinetiska analyser tyder inte på att kön har någon kliniskt relevant effekt på exponeringen av temsavir. Av de 764 deltagarna i analysen var 216 (28 %) kvinnor.

Etnicitet

Populationsfarmakokinetiska analyser tyder inte på att etnicitet har någon kliniskt relevant effekt på exponeringen av temsavir.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Karcinogenes och mutagenes

Varken fostemsavir eller temsavir var mutagent eller klastogent vid *in vitro*-tester med bakterier och odlade däggdjursceller, eller i en mikrokärnanalys på råttor *in vivo*. Fostemsavir var inte karcinogent i långtidsstudier på mus och råttor efter oral administrering via sondmatning i upp till 26 respektive 100 veckor.

Reproduktionstoxicitet

Hos råttor påverkades inte hanars fertilitet vid temsavirexponeringar upp till 125 gånger exponeringen hos människa vid RHD trots testikulär och epididymal toxicitet. Honors fertilitet och dräktighet påverkades inte heller negativt vid exponeringar upp till 186 gånger exponeringen hos människa vid RHD. Medan embryofetal exponering påvisades i en separat distributionsstudie på dräktiga råttor med oral administrering av ^{14}C -fostemsavir noterades inga effekter på embryofetal utveckling i dessa arter vid exponeringar upp till 200 gånger exponeringen hos människa vid RHD. Hos kanin påverkades inte heller den embryofetala utvecklingen vid exponeringar upp till 30 gånger exponeringen hos människa vid RHD. Prenatal och postnatal utveckling, inklusive avkommans sexuella mognad och inlärningsminne, påverkades inte hos råttor vid exponeringar upp till 50 gånger exponeringen hos människa vid RHD. Vid maternella exponeringar upp till 130 gånger AUC hos människa vid RHD noterades minskad postnatal viabilitet hos avkomman, troligen på grund av ökad exponering av temsavir via mjölken. Temsavir återfinns i mjölk hos digivande råttor och i blodet hos rättungar som exponeras via mjölk.

Allmäntoxicitet

Fostemsavir har utvärderats i toxicitetsstudier med upprepade doseringar till råttor (upp till 26 veckor) och hos hund (upp till 39 veckor). Kardiiovaskulära telemetrisk studier tyder på att både fostemsavir och temsavir förlängde QT-intervall minimalt hos hund (cirka 8 till 18 millisekunder) vid plasmakoncentrationer av temsavir $>2 \times C_{\max}$ vid RHD. Huvudfynden var testikulär toxicitet (degenerering av epitetet i sädeskanaler, minskad rörlighet hos sädesceller och morfologiska förändringar av sädesceller), njurtoxicitet (sänkt pH i urinen, dilatation av njurtubuli, ökad njurvikt och urinvolym), binjuretoxicitet (angiektasi, ökad körtelstorlek och körtelvikt) och levertoxicitet (avlagring av gallpigment i gallkapillärer och avlagring av lipofuscinpigment i Kupfferceller). Dessa fynd observerades endast hos råttor (vid systemiska exponeringar ≥ 30 gånger exponeringen hos människa vid 600 mg två gånger dagligen baserat på AUC), med undantag av levertoxicitet, som rapporterades hos hund (vid ≥ 3 gånger högre exponering). Merparten av dessa effekter var durationsberoende och reversibla vid utsättning av behandlingen.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Hydroxipropylcellulosa
Hypromellos
Vattenfri kolloidal kiseldioxid
Magnesiumstearat

Tablettdragering

Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E171)
Makrogol 3350
Talk
Gul järnoxid (E172)
Röd järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Vita burkar av HDPE (högdensitetspolyeten) med barnskyddande lock av polypropen och värmeförsegling överdragen med polyeten. Varje förpackning består av en eller tre burkar innehållande 60 depottabletter vardera.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 4 februari 2021

Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE
AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET
FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN
SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV
LÄKEMEDLET**

**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH
ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV
ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Rukobia 600 mg depottabletter
fostemsavir

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En depottablett innehåller fostemsavirtrometamin motsvarande 600 mg fostemsavir.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Depottablett (tablett)
60 depottabletter

180 (3 burkar med 60) depottabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

rukobia

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STECKKOD

Tvådimensionell streckkod innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**ETIKETT PÅ BURKEN****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Rukobia 600 mg depottabletter
fostemsavir

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En depottablett innehåller fostemsavirtrometamin motsvarande 600 mg fostemsavir.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

60 depottabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

ViiV Healthcare BV

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
--

EU/1/20/1518/001

EU/1/20/1518/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Rukobia 600 mg depottabletter fostemsavir

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Rukobia är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Rukobia
3. Hur du tar Rukobia
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Rukobia ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Rukobia är och vad det används för

Rukobia innehåller fostemsavir och är en typ av hiv-läkemedel (antiretroviralt läkemedel) som kallas *inbindningshämmare*. Rukobia verkar genom att binda till hiv-viruset och därmed hindra det från att ta sig in i blodkroppar.

Rukobia används i kombination med andra antiretrovirala läkemedel (*kombinationsbehandling*) för att behandla hivinfektion hos vuxna med begränsade behandlingsalternativ (andra antiretrovirala läkemedel är inte tillräckligt effektiva eller är inte lämpliga).

Rukobia botar inte hivinfektionen men det minskar mängden virus i kroppen och håller den på en låg nivå. Eftersom hiv minskar antalet CD4-celler i kroppen innebär en låg nivå av hiv att antalet CD4-celler i blodet ökar. CD4-celler är en sorts vita blodkroppar som är viktiga för kroppens förmåga att bekämpa infektioner.

2. Vad du behöver veta innan du tar Rukobia

Ta inte Rukobia

- om du är **allergisk mot fostemsavir** eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du tar något av dessa läkemedel:
 - **karbamazepin** eller **fenytoin** (används för att behandla **epilepsi** och för att förebygga anfall)
 - **mitotan** (för behandling av flera former av **cancer**)
 - **enzalutamid** (för behandling av **prostatacancer**)
 - **rifampicin** (för behandling av vissa **bakterieinfektioner**, t.ex. **tuberkulos**)
 - läkemedel som innehåller **johannesört** (*Hypericum perforatum*) (ett traditionellt växtbaserat läkemedel som används vid **lätt nedstämdhet** och **lindrig oro**).

➔ **Om du tror att något av detta gäller dig ska du inte ta Rukobia förrän du har talat med din läkare.**

Varningar och försiktighet

Symtom du behöver vara uppmärksam på

En del personer som tar läkemedel mot hivinfektion får andra symtom, som kan vara allvarliga. Dessa är:

- infektioner och inflammationer
- ledsmärta, stelhet och skelettbesvär.

Du måste känna till vilka viktiga tecken och symtom du ska vara uppmärksam på medan du tar Rukobia.

➔ Se avsnitt 4 i den här bipacksedeln.

Innan du tar Rukobia behöver din läkare veta

- om du har eller har haft **hjärtbesvär**, eller om du märker några onormala förändringar i hjärtslagen (t.ex. för snabba eller för långsamma hjärtslag). Rukobia kan påverka hjärtrytmen.
- om du har eller har haft **leversjukdom**, inklusive hepatit B eller hepatit C.

➔ **Tala med din läkare** om detta gäller dig. Du kan behöva extra kontroller, däribland blodprover, medan du tar läkemedlen.

Du kommer att behöva lämna blodprover regelbundet

Så länge du tar Rukobia kommer läkaren att ordna med regelbundna blodprover för att mäta mängden hiv i blodet och för att kontrollera om du har fått biverkningar. Du hittar mer information om sådana biverkningar i **avsnitt 4** i den här bipacksedeln.

Håll regelbunden kontakt med din läkare

Rukobia bidrar till att hålla hivinfektionen under kontroll men det botar inte sjukdomen. Du behöver fortsätta ta det varje dag för att hindra att sjukdomen förvärras. Eftersom Rukobia inte botar hivinfektionen kan du fortfarande utveckla infektioner och sjukdomar som har samband med hivinfektionen.

➔ **Håll kontakt med din läkare och sluta inte att ta Rukobia** om inte läkaren råder dig att göra det.

Barn och ungdomar

Rukobia rekommenderas inte till patienter under 18 år eftersom det inte har studerats i denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Rukobia

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, om du nyligen har tagit eller om du ska börja ta andra läkemedel.

Rukobia får inte tas med vissa andra läkemedel

Ta inte Rukobia om du tar något av dessa läkemedel:

- **karbamazepin** eller **fenytoin** för behandling av **epilepsi** och för att förebygga anfall
- **mitotan** för behandling av flera former av **cancer**
- **enzalutamid** för behandling av **prostatacancer**
- **rifampicin** för behandling av vissa **bakterieinfektioner**, t.ex. **tuberkulos**
- produkter som innehåller **johannesört** (*Hypericum perforatum*) (ett traditionellt växtbaserat läkemedel som används vid **lätt nedstämdhet** och **lindrig oro**).

Följande läkemedel rekommenderas inte med Rukobia:

- **elbasvir/grazoprevir**, för behandling av **hepatit C-infektion**.

➔ **Tala om för läkare eller apotekspersonal** om du behandlas med något av dessa läkemedel.

Vissa läkemedel kan påverka effekten av Rukobia

eller kan öka risken att få biverkningar. Rukobia kan också påverka vissa andra läkemedels effekter.

Tala om för läkaren om du tar något av läkemedlen i listan nedan:

- amiodaron, disopyramid, ibutilid, prokainamid, kinidin eller sotalol, som används för behandling av **hjärtbesvär**
- **statiner** (atorvastatin, fluvastatin, pitavastatin, rosuvastatin eller simvastatin), som används för att **sänka kolesterolnivåer**
- etinylestradiol, som används i **preventivmedel**
- tenofoviralfenamid, som används som **antiviralt läkemedel**.

➔ **Tala om för läkare eller apotekspersonal** om du tar något av dessa läkemedel. Läkaren kan bestämma att dosen måste ändras eller att du behöver gå på fler kontroller.

Graviditet

Om du är **gravid, tror att du kan vara gravid** eller **planerar att skaffa barn**, rådfråga läkare innan du tar Rukobia. **Din läkare** kommer att med dig diskutera fördelarna och riskerna för ditt barn om du tar Rukobia under graviditet.

Amning

Amning **rekommenderas inte** för kvinnor som lever med hiv eftersom hiv-infektion kan överföras till barnet via bröstmjölken.

Det är inte känt om innehållsämnen i Rukobia kan passera över i bröstmjölk.

Om du ammar eller funderar på att börja amma ska du **diskutera detta med din läkare så snart som möjligt**.

Körförmåga och användning av maskiner

Rukobia göra dig yr och ha andra biverkningar som minskar din uppmärksamhet.

Kör inte fordon och använd inte maskiner om du inte är säker på att läkemedlet inte har någon sådan påverkan på dig.

3. Hur du tar Rukobia

Ta alltid Rukobia enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

- **Vanlig dos** av Rukobia är en 600 mg-tablett två gånger dagligen.
- **Rukobia-tabletterna ska sväljas hela** med lite vätska. **Tugga, krossa eller dela inte tabletterna** – om du gör det finns det risk för att läkemedlet frisätts för snabbt i kroppen.
- Du kan ta Rukobia **med eller utan mat**.

Om du har tagit för stor mängd av Rukobia

Om du har tagit för många Rukobia-tabletter ska du **kontakta läkare eller apotekspersonal**. Visa dem förpackningen med Rukobia om det är möjligt.

Om du har glömt att ta Rukobia

Ta det så snart du kommer ihåg det. Men om det är dags för nästa dos, ska du hoppa över den glömda dosen och återgå till det vanliga schemat. **Ta inte dubbel dos** för att kompensera för glömd dos. Om du är osäker på vad du ska göra, **fråga läkare eller apotekspersonal**.

Om du slutar att ta Rukobia

Sluta inte att ta Rukobia utan att tala med läkare.

Ta Rukobia så länge som läkaren rekommenderar för att hålla hivinfektionen under kontroll och hindra att sjukdomen förvärras. Sluta inte om inte läkaren ber dig att göra det.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. **Det är därför mycket viktigt att du talar med din läkare om eventuella förändringar av din hälsa.**

Symtom på infektioner och inflammationer är vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

Personer med avancerad hivinfektion (AIDS) har ett svagt immunsystem och risken är större att de får allvarliga infektioner (*opportunistiska infektioner*). När de börjar med behandlingen blir immunsystemet starkare och kroppen börjar bekämpa infektioner.

Symtom på infektion och inflammation kan utvecklas, orsakade av:

- att gamla, dolda infektioner blossar upp igen när kroppen bekämpar dem
- att immunsystemet av misstag angriper frisk vävnad (*autoimmuna sjukdomar*).

Symtomen på autoimmuna sjukdomar kan utvecklas flera månader efter att du har börjat ta läkemedel mot din hivinfektion.

Symtomen kan vara:

- **muskelsvaghet** och/eller **muskelsmärter**
- **ledvärk** eller **ledsvullnad**
- **svaghet** som börjar i händer och fötter och förflyttar sig uppåt mot bålen
- **hjärtklappning** (*palpitationer*) eller **darrningar** (*tremor*)
- **överdriven rastlöshet och överdrivna rörelser** (*hyperaktivitet*).

Om du får symtom på en infektion eller inflammation, eller om du märker några av symtomen som nämns ovan:

➔ **Tala omedelbart om det för din läkare.** Ta inte andra läkemedel mot infektionen utan att tala med läkare.

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos **fler än 1 av 10 personer**):

- illamående
- diarré
- kräkningar
- magsmärter (*buksmärter*)
- huvudvärk
- hudutslag.

➔ **Tala med läkaren** om du får några biverkningar.

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos **upp till 1 av 10 personer**):

- matsmältningsbesvär (*dyspepsi*)
- brist på energi
- störning i hjärtrytmen som syns på EKG (*förlängt QT-intervall*)
- muskelvärk (*myalgi*)
- dåsighet (*somnolens*)
- yrsel
- förändrat smaksinne (*dysgeusi*)
- tarmgaser
- sömnsvårigheter (*insomni*)
- klåda (*pruritus*).

➔ Tala med läkaren om du får några biverkningar.

Vissa biverkningar kanske bara syns i blodprover och kanske inte uppkommer direkt efter att du har börjat ta Rukobia.

Vanliga biverkningar som kan visa sig i blodprover är:

- ökad mängd enzymer som produceras i musklerna (kreatinfosfokinas, ett tecken på muskelskada)
- förhöjt kreatinin, en indikator på hur bra njurarna fungerar
- ökad mängd enzymer som produceras i levern (förhöjda transaminaser, ett tecken på leverskada).

Andra biverkningar som kan visa sig i blodprover är:

Andra biverkningar har förekommit hos vissa personer men man vet inte hur vanliga de är:

- ökad mängd bilirubin (ett ämne som produceras av levern) i blodet.

Ledsmärtor, stelhet och skelettbesvär

Vissa som tar kombinationspreparat mot hiv drabbas av ett tillstånd som kallas *osteonekros*.

Osteonekros innebär att delar av skelettvävnaden dör eftersom blodförsörjningen till skelettet minskar.

Risken att drabbas av detta ökar hos personer som:

- behandlas länge med kombinationsläkemedel
- även tar antiinflammatoriska läkemedel i form av kortikosteroider
- dricker alkohol
- har ett mycket svagt immunsystem
- är överviktiga.

Tecken på osteonekros är:

- stelhet i lederna
- värk och smärta (särskilt i höfter, knän eller skuldror)
- svårigheter att röra sig.

Om du får något av dessa symtom:

➔ Tala om det för din läkare.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Rukobia ska förvaras

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Ta inte Rukobia efter det utgångsdatum som anges på kartongen och burken efter ”EXP”.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är fostemsavir. En tablett innehåller fostemsavirtrometamin motsvarande 600 mg fostemsavir.
- Övriga innehållsämnen är hydroxipropylcellulosa, hypromellos, kolloidal vattenfri kiseldioxid, magnesiumstearat, poly(vinylalkohol), titandioxid (E171), makrogol 3350, talk, gul järnoxid, röd järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Rukobia 600 mg depottabletter är beige, ovala, bikonvexa tabletter, cirka 19 mm långa, 10 mm breda och 8 mm tjocka och märkta med koden ”SV 1V7” på ena sidan.

Varje förpackning består av en eller tre burkar innehållande 60 depottabletter vardera.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

För ytterligare upplysningar om detta läkemedel, kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

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

Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640
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@viivhealthcare.com

Frankrike

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Irland

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

Ísland

Vistor ehf.
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

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@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

Sverige

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

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>.