SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rukobia 600 mg tabletten met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet met verlengde afgifte bevat fostemsavirtromethamine overeenkomend met 600 mg fostemsavir.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met verlengde afgifte

Beige, biconvexe, ovale tabletten met een lengte van circa 19 mm, een breedte van circa 10 mm en een dikte van circa 8 mm die aan één zijde voorzien zijn van de inscriptie ‘SV 1V7’.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Rukobia, in combinatie met andere antiretrovirale middelen, is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen met een, tegen meerdere geneesmiddelen resistente, hiv-1-infectie voor wie het anders niet mogelijk is om een suppressief antiviraal regime samen te stellen (zie rubriek 4.4 en 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Rukobia moet worden voorgeschreven door artsen met ervaring in de behandeling van hiv-infecties.

Dosering

De aanbevolen dosis is 600 mg fostemsavir tweemaal daags.

Gemiste doses
Als de patiënt een dosis fostemsavir heeft gemist, moet de patiënt de gemiste dosis innemen zodra de patiënt eraan denkt, tenzij het bijna tijd is voor de volgende dosis. In dat geval moet de gemiste dosis overgeslagen worden en moet de volgende dosis worden ingenomen volgens het gebruikelijke schema. De patiënt mag geen dubbele dosis innemen om de vergeten dosis in te halen.

Ouderen
Er is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Verminderde nierfunctie
Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een verminderde nierfunctie of patiënten die hemodialyse ondergaan (zie rubriek 5.2).

Verminderde leverfunctie
Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een verminderde leverfunctie (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van fostemsavir bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.
Fostemsavir kan met of zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2). De tablet met verlengde afgifte moet in zijn geheel met water worden doorgeslikt en mag niet gekauwd, fijngemaakt of gebroken worden.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Gelijktijdige toediening met krachtige CYP3A-inductoren, waaronder, maar niet beperkt tot: carbamazepine, fenytoïne, mitotaan, enzalutamide, rifampicine en sint-janskruid (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Immuunreactiveringssyndroom

Bij patiënten die zijn geïnfecteerd met hiv en een ernstige immuundeficiëntie hebben op het moment dat de antiretrovirale therapie (ART) wordt ingesteld, kan een ontstekingsreactie optreden tegen asymptomatische of nog aanwezige opportunistische infecties, en ernstige klinische gevolgen hebben of verergering van de symptomen veroorzaken. Dergelijke reacties zijn vooral in de eerste weken of maanden na het starten van ART gezien. Relevante voorbeelden zijn cytomegalovirusretinitis, gegeneraliseerde en/of focale mycobacteriële infecties en pneumonie door *Pneumocystis jiroveci* (voorheen *P. carinii*). Alle ontstekingssymptomen moeten onverwijld worden beoordeeld en indien nodig moet een behandeling worden gestart. Van auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves, auto-immuunhepatitis, polymyositis en het Guillain-Barré-syndroom) is ook gemeld dat ze voorkomen in een setting van immuunreconstitutie, maar de tijd tot eerste symptomen is variabeler. Symptomen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden en zich soms atypisch manifesteren.

QTc-verlenging

Een supratherapeutische fostemsavirdosis (met een C_{max} die ongeveer 4,2 keer zo hoog was als bij de therapeutische dosis) bleek het QTc-interval op het elektrocardiogram significant te verlengen (zie rubriek 5.1). Voorzichtigheid is geboden wanneer fostemsavir gebruikt wordt bij patiënten met een voorgeschiedenis van QT-intervalverlenging, wanneer het gelijktijdig toegediend wordt met een geneesmiddel met een bekend risico op torsade de pointes (bijv. amiodaron, disopyramide, ibutilide, procaïnamide, kinidine of sotalol), of bij patiënten met relevante reeds bestaande hartziekte. Oudere patiënten kunnen gevoeliger zijn voor geneesmiddelgeïnduceerde QT-intervalverlenging.

Patiënten met een co-infectie met het hepatitis B- of hepatitis C-virus

Controle van leverwaarden wordt aanbevolen bij patiënten met een hepatitis B- en/of hepatitis C-co-infectie. Patiënten met chronische hepatitis B of C die worden behandeld met antiretrovirale combinatietherapie, hebben een verhoogd risico op ernstige en mogelijk fatale hepatische bijwerkingen. In geval van gelijktijdige antivirale therapie voor hepatitis B of C moet ook de relevante productinformatie van die geneesmiddelen worden geraadpleegd.

Opportunistische infecties

Patiënten moeten erover geïnformeerd worden dat behandeling met fostemsavir of elk ander antiretroviraal middel de hiv-infectie niet geneest en dat zij nog steeds opportunistische infecties en andere complicaties van een hiv-infectie kunnen ontwikkelen. Daarom moeten patiënten onder nauwgezette klinische observatie blijven van artsen die ervaren zijn in de behandeling van deze met hiv geassocieerde ziekten.

Osteonecrose

Hoewel de etiologie als multifactorieel wordt beschouwd (inclusief corticosteroïdengebruik, bisfosfonaten, alcoholgebruik, ernstige immunosuppressie, hogere *body mass index*), zijn er gevallen van osteonecrose gemeld bij patiënten met gevorderde hiv-ziekte en/of langdurige blootstelling aan antiretrovirale combinatietherapie (cART). Patiënten moet worden aangeraden om medisch advies in te winnen als zij last hebben van gewrichtspijn, gewrichtsstijfheid of moeite met bewegen.

Beperkt bereik van antivirale werking

In vitro-gegevens wijzen erop dat de antivirale werking van temsavir (het actieve deel van de prodrug fostemsavir) beperkt is tot hiv-1-groep M-stammen. Rukobia dient niet gebruikt te worden voor de behandeling van infecties door andere hiv-1-stammen dan die van groep M (zie rubriek 5.1).

Binnen hiv-1-groep M werd een aanzienlijk verminderde antivirale werking gezien tegen het CRF01_AE-virus. Beschikbare gegevens geven aan dat dit subtype een van nature voorkomende resistentie heeft tegen temsavir (zie rubriek 5.1). Gebruik van Rukobia wordt niet aanbevolen voor de behandeling van infecties door subtype CRF01_AE-stammen van hiv-1-groep M.

Interacties met andere geneesmiddelen

Gelijktijdige toediening van fostemsavir en elbasvir/grazoprevir wordt niet aanbevolen, aangezien verhoogde grazoprevirconcentraties het risico op ALAT-verhogingen kunnen vergroten (zie rubriek 4.5).

Voor bepaalde statines die een substraat zijn voor OATP1B1/3 of BCRP (rosuvastatine, atorvastatine, pitavastatine, simvastatine en fluvastatine), worden dosisaanpassingen en/of zorgvuldige dosistitratie aanbevolen indien zij gelijktijdig met fostemsavir worden toegediend (zie rubriek 4.5).

Wanneer fostemsavir gelijktijdig met orale anticonceptiva werd toegediend, verhoogde temsavir de ethinylestradiolconcentraties. Bij patiënten die fostemsavir gebruiken, mogen doses van oestrogeenhoudende behandelingen, met inbegrip van orale anticonceptiva, niet meer dan 30 µg ethinylestradiol per dag bevatten (zie rubriek 4.5). Voorzichtigheid is geboden, in het bijzonder bij patiënten met extra risicofactoren voor trombo-embolische voorvallen.

Wanneer fostemsavir gelijktijdig met tenofoviralafenamide (TAF) wordt toegediend, wordt verwacht dat temsavir de plasmaconcentraties van TAF verhoogt door remming van OATP1B1/3 en/of BCRP. De aanbevolen dosis TAF is 10 mg wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met fostemsavir (zie rubriek 4.5).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effect van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van temsavir

Temsavir is een substraat voor P-glycoproteïne (P-gp) en het borstkankerresistentie-eiwit (BCRP), maar niet voor de organische aniontransporteiwitten OATP1B1 en OATP1B3. De biotransformatie van temsavir tot twee circulerende metabolieten, BMS-646915 en BMS-930644, wordt respectievelijk gemedieerd door niet-geïdentificeerde esterasen (36,1%) en het enzym cytochroom P450 3A4 (CYP3A4) (21,2%).

Wanneer fostemsavir gelijktijdig met de krachtige CYP3A-inductor rifampicine werd toegediend, werd een significante verlaging van de plasmaconcentraties van temsavir waargenomen. Significante verlagingen van de plasmaconcentraties van temsavir kunnen zich ook voordoen wanneer fostemsavir gelijktijdig wordt toegediend met andere krachtige CYP3A-inductoren en kunnen leiden tot verlies van de virologische respons (zie rubriek 4.3).

Gebaseerd op de resultaten van klinische geneesmiddeleninteractieonderzoeken met cobicistat en ritonavir kan fostemsavir gelijktijdig worden toegediend met krachtige CYP3A4-, BCRP- en/of P-gp-remmers (bijv. claritromycine, itraconazol, posaconazol en voriconazol) zonder dat dosisaanpassing nodig is.

Effect van temsavir op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen

In vitro remde temsavir OATP1B1 en OATP1B3 (IC_{50} = 32 en 16 µM, respectievelijk). Daarnaast hadden temsavir en zijn twee metabolieten (BMS-646915 en BMS-930644) een remmende werking op BCRP (IC_{50} = 12, 35 en 3,5-6,3 µM, respectievelijk). Op basis van deze gegevens wordt verwacht dat temsavir invloed zal hebben op de farmacokinetiek van werkzame stoffen die een substraat zijn voor OATP1B1/3 of BCRP (bijv. rosuvastatine, atorvastatine, simvastatine, pitavastatine en fluvastatine). Daarom worden voor bepaalde statines dosisaanpassingen en/of zorgvuldige dosistitratie aanbevolen.

Interactietabel

In tabel 1 worden geselecteerde geneesmiddeleninteracties getoond. De aanbevelingen zijn gebaseerd op geneesmiddeleninteractieonderzoeken of op voorspelde interacties die gebaseerd zijn op de verwachte omvang van de interactie en de mogelijkheid van ernstige ongewenste voorvallen of verlies van werkzaamheid. (Afkortingen en symbolen: ↑ = verhoging; ↓ = verlaging; ↔ = geen significante verandering; AUC = oppervlakte onder de concentratie-tijdcurve; C_{max} = maximale waargenomen concentratie, C_T = concentratie aan het einde van het doseringsinterval; * = er zijn gegevens uit verschillende onderzoeken vergeleken met historische farmacokinetische gegevens).

Tabel 1: Interacties

Gelijktijdig toegediend geneesmiddel, per therapeutisch gebied	**Effect op de concentratie temsavir of het gelijktijdig toegediende geneesmiddel**	**Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening**
Antivirale middelen tegen hiv-1		
Non-nucleoside reverse-transcriptaseremmer (NNRTI)		
Efavirenz (EFV)	Temsavir ↓ (inductie van CYP3A-enzymen)[1]	Er is geen onderzoek gedaan naar deze interactie. Naar verwachting zal efavirenz de plasmaconcentraties van temsavir verlagen. Er is geen dosisaanpassing nodig.
Etravirine (ETR) zonder gebooste proteaseremmers	Temsavir ↓ AUC ↓ 50% C_{max} ↓ 48% C_T ↓ 52% (inductie van CYP3A-enzymen)[1] ETR ↔	Etravirine verlaagde de plasmaconcentraties van temsavir. Voor beide geneesmiddelen geldt dat er geen dosisaanpassing nodig is.
Nevirapine (NVP)	Temsavir ↓ (inductie van CYP3A-enzymen)[1]	Er is geen onderzoek gedaan naar deze interactie. Naar verwachting zal nevirapine de plasmaconcentraties van temsavir verlagen. Er is geen dosisaanpassing nodig.
Nucleoside reverse-transcriptaseremmer (NRTI)		
Tenofovirdisoproxil (TDF)	Temsavir ↔ AUC ↔ C_{max} ↓ 1% C_T ↑ 13% Tenofovir ↑ AUC ↑ 19% C_{max} ↑ 18% C_T ↑ 28%	Voor beide geneesmiddelen geldt dat er geen dosisaanpassing nodig is.

Tenofoviralafenamide (TAF)	TAF ↑ (remming van OATP1B1/3 en/of BCRP)	Er is geen onderzoek gedaan naar deze interactie. Naar verwachting zal temsavir de plasmaconcentraties van tenofoviralafenamide verhogen. Bij gelijktijdige toediening met fostemsavir is de aanbevolen dosis TAF 10 mg.
Proteaseremmer (PI)		
Atazanavir (ATV)/ritonavir (RTV)	Temsavir ↑ AUC ↑ 54% C_{max} ↑ 68% C_T ↑ 57% (remming van CYP3A-enzymen en P-gp)[1] ATV ↔ RTV ↔	Atazanavir/ritonavir verhoogde de temsavirconcentraties. Voor beide geneesmiddelen geldt dat er geen dosisaanpassing nodig is.
Darunavir (DRV)/cobicistat	Temsavir ↑ AUC ↑ 97% C_{max} ↑ 79% C_T ↑ 124% (remming van CYP3A-enzymen, P-gp en/of BCRP)[1]	Darunavir/cobicistat verhoogde de plasmaconcentraties van temsavir. Er is geen dosisaanpassing nodig.
Darunavir (DRV)/ritonavir	Temsavir ↑ AUC ↑ 63% C_{max} ↑ 52% C_T ↑ 88% (remming van CYP3A-enzymen en P-gp)[1] DRV ↔ AUC ↓ 6% C_{max} ↓ 2% C_T ↓ 5% RTV ↔ AUC ↑ 15% C_{max} ↔ C_T ↑ 19%	Darunavir/ritonavir verhoogde de plasmaconcentraties van temsavir. Voor beide geneesmiddelen geldt dat er bij gelijktijdige toediening geen dosisaanpassing nodig is.
Darunavir (DRV)/ritonavir + etravirine	Temsavir ↑ AUC ↑ 34% C_{max} ↑ 53% C_T ↑ 33% Darunavir (DRV) ↓ AUC ↓ 6% C_{max} ↓ 5% C_T ↓ 12% Ritonavir (RTV) ↑ AUC ↑ 9% C_{max} ↑ 14% C_T ↑ 7% Etravirine (ETR) ↔ AUC ↑ 28% C_{max} ↑ 18% C_T ↑ 28%	Gelijktijdige toediening van darunavir/ritonavir en etravirine verhoogde de plasmaconcentraties van temsavir. Voor beide geneesmiddelen geldt dat er bij gelijktijdige toediening geen dosisaanpassing nodig is.
Farmacokinetische booster		
Cobicistat (COBI)	Temsavir ↑ AUC ↑ 93% C_{max} ↑ 71% C_T ↑ 136% (remming van CYP3A-enzymen, P-gp en/of BCRP)[1]	Cobicistat verhoogde de plasmaconcentraties van temsavir. Er is geen dosisaanpassing nodig.
Ritonavir	Temsavir ↑ AUC ↑ 45% C_{max} ↑ 53% C_T ↑ 44% (remming van CYP3A en P-gp)[1] RTV ↔	Ritonavir verhoogde de plasmaconcentraties van temsavir. Voor beide geneesmiddelen geldt dat er geen dosisaanpassing nodig is.

Overige		
Maraviroc (MVC)	Temsavir ↔ C_{max} ↑ 13% AUC ↑ 10% C_T ↓ 10% MVC ↔ AUC ↑ 25% C_{max} ↑ 1% C_T ↑ 37%	Voor beide geneesmiddelen geldt dat er geen dosisaanpassing nodig is.
Raltegravir (RAL)	Temsavir ↔* RAL ↔*	Voor beide geneesmiddelen geldt dat er geen dosisaanpassing nodig is.
Andere geneesmiddelen		
Buprenorfine/naloxon	Buprenorfine ↔ AUC ↑ 30% C_{max} ↑ 24% Norbuprenorfine ↔ AUC ↑ 39% C_{max} ↑ 24%	Er is geen dosisaanpassing nodig.
Methadon	Methadon ↔ R-methadon AUC ↑ 13% C_{max} ↑ 15% S-methadon AUC ↑ 15% C_{max} ↑ 15%	Er is geen dosisaanpassing nodig.
H_2-receptorantagonisten: Famotidine	Temsavir ↔ AUC ↑ 4% C_{max} ↑ 1% C_T ↓ 10%	Er is geen dosisaanpassing nodig bij gebruik in combinatie met geneesmiddelen die de pH in de maag verhogen.
Orale anticonceptiva: Ethinylestradiol (EE)	EE ↑ AUC ↑ 39% C_{max} ↑ 40% (remming van CYP-enzymen en/of BCRP)[1]	EE-dosis mag niet hoger zijn dan 30 µg per dag. Voorzichtigheid is geboden, in het bijzonder bij patiënten met extra risicofactoren voor trombo-embolische voorvallen (zie rubriek 4.4).
Norethisteronacetaat (NE)	NE ↔ AUC ↑ 8% C_{max} ↑ 8%	Er is geen dosisaanpassing nodig.
Rifabutine	Temsavir ↓ AUC ↓ 30% C_{max} ↓ 27% C_T ↓ 41% (inductie van CYP3A-enzymen)[1]	Rifabutine verlaagde de plasmaconcentraties van temsavir. Er is geen dosisaanpassing nodig.
Rifabutine + ritonavir	Temsavir ↑ AUC ↑ 66% C_{max} ↑ 50% C_T ↑ 158%	Gelijktijdige toediening van rifabutine en ritonavir verhoogde de plasmaconcentraties van temsavir. Er is geen dosisaanpassing nodig.
Rifampicine	Temsavir ↓ AUC ↓ 82% C_{max} ↓ 76% (inductie van CYP3A-enzymen)	Gelijktijdige toediening van rifampicine kan tot verlies van de virologische respons op fostemsavir leiden, als gevolg van door krachtige CYP3A4-inductie veroorzaakte significante verlagingen van de plasmaconcentraties van temsavir. Daarom is gelijktijdig gebruik van fostemsavir en rifampicine gecontra-indiceerd. Hoewel dit niet is onderzocht, is gelijktijdig gebruik van fostemsavir en andere krachtige inductoren van CYP3A4 gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

HMG-CoA-reductaseremmers: Rosuvastatine Atorvastatine Pitavastatine Fluvastatine Simvastatine	Rosuvastatine ↑ AUC ↑ 69% C_{max} ↑ 78% (remming van OATP1B1/3 en/of BCRP)	Gelijktijdige toediening van fostemsavir verhoogt de plasmaconcentraties van rosuvastatine als gevolg van OATP1B1/3- en/of BCRP-remming door temsavir. Gebruik daarom de laagst mogelijke aanvangsdosis van rosuvastatine, met zorgvuldige monitoring. Hoewel dit niet is onderzocht, moet van andere statines die een substraat zijn voor OATP1B1/3 en/of BCRP de laagst mogelijke aanvangsdosis worden gebruikt, met zorgvuldige controle op met HMG-CoA-reductaseremmers geassocieerde ongewenste reacties.
Pravastatine	Pravastatine ↑	Hoewel dit niet is onderzocht, worden er geen klinisch relevante verhogingen van de plasmaconcentraties van pravastatine verwacht, aangezien pravastatine geen substraat is voor BCRP. Er is geen dosisaanpassing nodig.
Direct werkende antivirale middelen tegen het hepatitis C-virus (HCV-DAA's): Elbasvir/grazoprevir	Grazoprevir ↑ (remming van OATP1B1/3)	Er is geen onderzoek gedaan naar deze interactie. Mogelijk kan temsavir de plasmaconcentraties van grazoprevir in klinisch relevante mate verhogen als gevolg van OATP1B1/3-remming door temsavir. Gelijktijdige toediening van fostemsavir en elbasvir/grazoprevir wordt niet aanbevolen, aangezien verhoogde grazoprevirconcentraties het risico op ALAT-verhogingen kunnen verhogen.
Sofosbuvir Ledipasvir Velpatasvir Voxilaprevir Ombitasvir Paritaprevir Dasabuvir Glecaprevir Pibrentasvir Daclatasvir	HCV-DAA ↑	Hoewel dit niet is onderzocht, is het mogelijk dat temsavir de plasmaconcentraties van andere HCV-DAA's verhoogt. Er is geen dosisaanpassing nodig.

[1]Mogelijke mechanisme(s) van geneesmiddelinteracties

Geneesmiddelen die QT-verlenging veroorzaken

Er is geen informatie beschikbaar over de mogelijkheid van een farmacodynamische interactie tussen fostemsavir en geneesmiddelen die het QTc-interval op het ecg verlengen. Afgaande op een onderzoek met gezonde proefpersonen, waarbij een supratherapeutische dosis fostemsavir het QTc-interval verlengde, moet fostemsavir echter met voorzichtigheid worden gebruikt wanneer het gelijktijdig toegediend wordt met een geneesmiddel met een bekend risico op torsade de pointes (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn beperkte gegevens (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) over het gebruik van fostemsavir bij zwangere vrouwen.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit bij temsavirblootstellingsniveaus die zich binnen het bereik van de aanbevolen dosis voor mensen (*recommended human dose*, RHD) bevinden (zie rubriek 5.3). Bij drachtige ratten passeren fostemsavir en/of de metabolieten de placenta en komen ze in alle foetale weefsels terecht.

Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van Rukobia te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het wordt geadviseerd dat vrouwen **met hiv** hun baby's geen borstvoeding geven om overdracht van hiv te voorkomen.

Het is niet bekend of fostemsavir/temsavir in de moedermelk worden uitgescheiden. Uit beschikbare toxicokinetische gegevens bij lacterende ratten blijkt dat fostemsavir/temsavir in melk worden uitgescheiden (zie rubriek 5.3).

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de effecten van fostemsavir op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid bij mensen. De resultaten van dieronderzoek duiden bij klinisch relevante doses niet op effecten van fostemsavir op de vruchtbaarheid van mannen of vrouwen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Fostemsavir heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten moeten worden geïnformeerd dat hoofdpijn, duizeligheid en somnolentie zijn gemeld tijdens behandeling met fostemsavir (zie rubriek 4.8). Er moet rekening gehouden worden met de klinische toestand van de patiënt en het bijwerkingenprofiel van fostemsavir wanneer de rijvaardigheid van de patiënt of zijn/haar vermogen om machines te bedienen wordt beoordeeld.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De ernstigste bijwerking was het immuunreactiveringssyndroom (zie rubriek 4.4). De vaakst waargenomen bijwerkingen waren diarree (24%), hoofdpijn (17%), nausea (15%), rash (12%), abdominale pijn (12%) en braken (11%).

Samenvattende tabel van bijwerkingen

De bij klinisch onderzoek vastgestelde bijwerkingen staan in tabel 2, onderverdeeld naar lichaamssysteem, orgaanklasse en frequentie. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak (≥1/10); vaak (≥1/100, <1/10); soms (≥1/1.000, <1/100); zelden (≥1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000).

Tabel 2: Samenvattende tabel van bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Frequentie[1]	Bijwerkingen
Immuunsysteemaandoeningen	Vaak	Immuunreactiveringssyndroom[2] (zie rubriek 4.4)
Psychische stoornissen	Vaak	Insomnia
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn
	Vaak	Duizeligheid, somnolentie, dysgeusie
Hartaandoeningen	Vaak	Elektrocardiogram QT verlengd (zie rubriek 4.4)
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Diarree, nausea, abdominale pijn[3], braken
	Vaak	Dyspepsie, flatulentie
Lever- en galaandoeningen	Vaak	Transaminasen verhoogd[4]
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Rash[5]
	Vaak	Pruritus[6]
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Vaak	Myalgie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Vermoeidheid
Onderzoeken	Vaak	Bloed creatinine en creatinefosfokinase verhoogd

[1] Berekend op basis van veiligheidsgegevens van 570 proefpersonen (n = 370 uit fase III-onderzoek [BRIGHTE] met beoordeling in week 144 en n = 200 uit fase IIb-onderzoek met een gemiddelde duur van 174 weken).
[2] Omvat inflammatoire respons van het centrale zenuwstelsel bij immuunreconstitutie en immuunreactiveringssyndroom.
[3] Omvat abdominaal ongemak, abdominale pijn en bovenbuikpijn.
[4] Omvat verhogingen van ALAT, ASAT, leverenzymen en transaminasen.
[5] Omvat rash (exantheem), en de volgende soorten van exantheem: erythemateus, gegeneraliseerd, vlekkerig, maculair, maculopapulair, papulair, pruritisch en vesiculair.
[6] Omvat pruritus en gegeneraliseerde pruritus.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Veranderingen in laboratoriumwaarden
Er werden verhogingen van creatinefosfokinase (CPK) waargenomen na behandeling met fostemsavir en deze betroffen hoofdzakelijk lichte of matige verhogingen. Deze veranderingen gingen zelden gepaard met musculoskeletale klachten en worden niet als klinisch relevant beschouwd.

Klinisch relevante verhogingen van serumcreatinine deden zich voornamelijk voor bij patiënten met identificeerbare risicofactoren voor een verminderde nierfunctie, waaronder een reeds bestaande medische voorgeschiedenis van nierziekte en/of gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze creatinineverhogingen veroorzaken. Er is geen causaal verband tussen fostemsavir en verhoging van serumcreatinine vastgesteld.

Asymptomatische verhogingen van creatinine, creatinefosfokinase en leverenzymen waren hoofdzakelijk van graad 1 of 2 en het was niet nodig de behandeling te onderbreken.

Er zijn verhogingen van directe (geconjugeerde) bilirubine waargenomen na behandeling met fostemsavir. Soms betrof het klinisch significante gevallen; deze werden vertekend door de aanwezigheid van intercurrente ernstige comorbide gebeurtenissen die niet gerelateerd waren aan de toediening van onderzoeksmedicatie (bijv. sepsis, cholangiocarcinoom of andere complicaties van een virale co-infectie met hepatitis). Bij de resterende meldingen waren verhogingen van directe bilirubine (zonder klinische geelzucht) doorgaans van voorbijgaande aard, deden ze zich voor zonder verhogingen van levertransaminasen en gingen ze over bij voortgezet gebruik van fostemsavir.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem:

België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Er bestaat geen specifieke behandeling voor overdosering van fostemsavir. In geval van overdosering wordt aangeraden dat de patiënt op eventuele klachten of symptomen van bijwerkingen wordt gecontroleerd en passende symptomatische behandeling krijgt. Zo nodig moeten standaard ondersteunende maatregelen worden toegepast, waaronder controle van de vitale functies en observatie van de klinische toestand van de patiënt. Aangezien temsavir een hoge plasma-eiwitbinding heeft, is het niet waarschijnlijk dat het significant verwijderd zal worden door dialyse.

De verdere behandeling moet plaatsvinden zoals klinisch geïndiceerd of zoals, indien van toepassing, geadviseerd door het nationale vergiftigingencentrum.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antivirale middelen voor systemisch gebruik, overige antivirale middelen, ATC-code: J05AX29.

Werkingsmechanisme

Fostemsavir is een prodrug zonder significante antivirale activiteit, die na splitsing van een fosfono-oxymethylgroep *in vivo* gehydrolyseerd wordt tot het actieve deel, temsavir (zie rubriek 5.2). Temsavir bindt zich rechtstreeks aan de gp120-subeenheid binnen het hiv-1-envelopglycoproteïne gp160 en remt selectief de interactie tussen het virus en de cellulaire CD4-receptor en voorkomt zo dat het virus gastheercellen binnendringt en infecteert.

Farmacodynamische effecten

Antivirale activiteit in celkweek
Temsavir vertoonde variabele activiteit tegen hiv-1-subtypen. De IC_{50}-waarde van temsavir tegen klinische isolaten van de subtypen A, B, B', C, D, F, G en CRF01_AE in PBMC's (mononucleaire cellen in perifeer bloed) liep uiteen van 0,01 tot > 2000 nM. Temsavir was niet actief tegen hiv-2. Vanwege hoge frequenties van polymorfisme S375H (98%) en S375M/M426L/M434I (100%) is temsavir niet werkzaam tegen groep O en groep N (zie rubriek 4.4).

Bij een groep van 1337 klinische isolaten die getest werden met het PhenoSense Entry-assay was de gemiddelde IC_{50}-waarde 1,73 nM (bereik: 0,018 tot > 5000 nM). De geteste isolaten omvatten subtype B (n = 881), C (n = 156), F1 (n = 48), A (n = 43), BF1 (n = 29), BF (n = 19), A1 (n = 17) en CRF01_AE (n = 5). Subtype CRF01_AE ging gepaard met hogere IC_{50}-waarden (5/5 isolaten met IC_{50}-waarden van temsavir > 100 nM). CRF01_AE wordt op basis van beschikbare gegevens als van nature resistent beschouwd tegen temsavir door de aanwezigheid van polymorfismen op posities S375H en M475I (zie hieronder).

Antivirale activiteit in combinatie met andere antivirale middelen
Bij *in-vitro*-tests met temsavir werd geen antagonisme gezien met abacavir, didanosine, emtricitabine, lamivudine, stavudine, tenofovirdisoproxil, zidovudine, efavirenz, nevirapine, atazanavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, enfuvirtide, maraviroc, ibalizumab, delavirdine, rilpivirine, darunavir, dolutegravir of raltegravir. Daarnaast hebben antivirale middelen zonder inherente activiteit tegen hiv (entecavir, ribavirine) geen zichtbaar effect op de activiteit van temsavir.

Resistentie in vitro
Seriële passage van de laboratoriumstammen LAI, NL_{4-3} of Bal in steeds hogere temsavir (TMR)-concentraties gedurende 14 tot 49 dagen resulteerde in gp120-substituties op positie L116, A204, M426, M434 en M475. De fenotypen van recombinante LAI-virussen die een TMR-geselecteerde substitutie bevatten, werden onderzocht. Daarnaast werden fenotypen van virussen met substituties op positie S375 onderzocht, die gevonden waren in samples van klinische studies voorafgaand aan de behandeling met fostemsavir. De fenotypen van als klinisch relevant aangemerkte substituties staan in de onderstaande tabel (tabel 3).

Tabel 3: Fenotypen van recombinante LAI-virussen met klinisch relevante gp120-substituties

Substituties	Factor waarmee de EC_{50} verschilt van die voor het wildtype	Frequentie in LANL-database in 2018 %
Wildtype	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

EC_{50} = de concentratie waarbij de helft van het maximale effect bereikt wordt.
NB: de fenotypen van substituties op positie L116 en A204 zijn niet opgenomen in de tabel, aangezien deze niet als klinisch relevant worden beschouwd.

Temsavir bleef actief tegen uit het laboratorium afkomstige CD4-onafhankelijke virussen.

Kruisresistentie
Er was geen bewijs voor kruisresistentie met representatieve middelen van andere antiretrovirale (ARV) klassen. Temsavir behield zijn wildtypewerkzaamheid tegen virussen die resistent zijn tegen de INSTI (*integrase strand transfer inhibitor*) raltegravir; de NNRTI's rilpivirine en efavirenz; de NRTI's abacavir, lamivudine, tenofovir, zidovudine en de PI's atazanavir en darunavir. Daarnaast behielden abacavir, tenofovir, efavirenz, rilpivirine, atazanavir, darunavir en raltegravir hun werkzaamheid tegen door middel van plaatsgerichte mutagenese verkregen mutantvirussen met een verminderde temsavirgevoeligheid (S375M, M426L of M426L plus M475I).
Er werd geen kruisresistentie waargenomen tussen temsavir en maraviroc of enfuvirtide. Temsavir was actief tegen virussen met resistentie tegen enfuvirtide. Sommige CCR5-trope, maraviroc-resistente virussen vertoonden een verminderde gevoeligheid voor temsavir, echter was er geen absolute correlatie tussen maraviroc-resistentie en verminderde gevoeligheid voor temsavir. Maraviroc en enfuvirtide behielden werkzaamheid tegen klinische virusenveloppen uit het fase IIa-onderzoek (206267) die een verminderde gevoeligheid voor temsavir hadden en S375H-, M426L-, of M426L plus M475I-substituties bevatten.
Temsavir was actief tegen verschillende ibalizumab-resistente virussen. Ibalizumab behield werkzaamheid tegen door middel van plaatsgerichte mutagenese verkregen mutantvirussen met een verminderde gevoeligheid voor temsavir (S375M, M426L, of M426L plus M475I). HIV-1 gp120 E202 werd geïdentificeerd als een zeldzame behandelingsopkomende substitutie in BRIGHTE die de gevoeligheid voor temsavir kan verminderen en, afhankelijk van de sequentiecontext van de virusenvelop, ook kan resulteren in verminderde gevoeligheid voor ibalizumab.

Virologische respons op dag 8 per genotype en fenotype in BRIGHTE

Het effect van de gp120-resistentie-geassocieerde polymorfismen (RAP's) op de respons bij functionele monotherapie met fostemsavir op dag 8 werd onderzocht in het fase III-onderzoek (BRIGHTE [205888]) met zeer behandelingservaren volwassen proefpersonen. De aanwezigheid van gp120-RAP's op de belangrijke locaties S375, M426, M434 of M475 ging gepaard met een lagere algehele afname in hiv-1-RNA en minder proefpersonen behaalden een > 0,5 log_{10}-afname in hiv-1-RNA in vergelijking met proefpersonen zonder veranderingen op deze locaties (tabel 4).

De *fold change* (FC) in gevoeligheid voor temsavir voor isolaten van proefpersonen op het moment van screening was zeer variabel en ging van 0,06 tot 6,651. Het effect van het fostemsavir-fenotype bij screening op de respons van > 0,5 log_{10}-afname op dag 8 werd beoordeeld in de blootgestelde intention-to-treatpopulatie (ITT-E-populatie, tabel 5). Hoewel er sprake lijkt te zijn van een tendens in de richting van een verminderde klinische respons bij hogere IC_{50}-waarden voor TMR, kan met deze baselinevariabele niet op betrouwbare wijze werkzaamheidsuitkomsten worden voorspeld in de beoogde gebruikerspopulatie.

Tabel 4: Virologische-responscategorie op dag 8 (gerandomiseerde cohort) aan de hand van de aanwezigheid van gp120-resistentie-geassocieerde polymorfismen (RAP's) op baseline, ITT-E-populatie

	n	Gerandomiseerde cohort met fostemsavir (FTR) 600 mg 2 dd (N = 203) n (%)			
		Responscategorie[a]			Ontbrekend[b]
		> 1,0 log_{10}	> 0,5 tot ≤ 1,0 log_{10}	≤ 0,5 log_{10}	
n	203	93	38	64	8
Sequentieanalyse verricht	194				
Geen gp120-RAP's (op vooraf gedefinieerde plaatsen)	106	54 (51)	25 (24)	24 (23)	3 (3)
Vooraf gedefinieerde gp120-RAP's (S375H/I/M/N/T, M426L, M434I, M475I)	88	36 (41)	12 (14)	37 (42)	3 (3)
S375 S375H/I/M/N/T S375H S375M S375N	 64 1 5 22	 29 (45) 0 1 (20) 10 (45)	 9 (14) 0 0 3 (14)	 23 (36) 1 (100) 4 (80) 8 (36)	 3 (5) 0 0 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's	8	5 (63)	0	3 (38)	0

. Verandering in hiv-1-RNA (log_{10} kopieën/ml) ten opzichte van dag 1 op dag 8, n (%)

. Proefpersonen voor wie de virologische-responscategorie op dag 8 niet beoordeeld kon worden vanwege het ontbreken van hiv-1-RNA-gegevens voor dag 1 of dag 8, n (%)

NB: S375Y was niet opgenomen in de lijst van vooraf gedefinieerde substituties voor analyse bij het fase III-onderzoek, al werd deze later als een nieuw polymorfisme aangemerkt en bleek deze in een LAI-envelop *in vitro* de gevoeligheid voor TMR aanzienlijk te verminderen.

RAP's = resistentie-geassocieerde polymorfismen

Tabel 5: Virologische-responscategorie op dag 8 (gerandomiseerde cohort) per fenotype op baseline – ITT-E-populatie

IC_{50}-fold-change-categorie van temsavir op baseline	**Virologische respons op dag 8 (> 0,5 log_{10}-afname in hiv-1-RNA vanaf dag 1 tot dag 8) n = 203**
IC_{50}-FC-waarde niet gemeld	5/9 (56%)
0-3	96/138 (70%)
> 3-10	11/13 (85%)
> 10-200	12/23 (52%)
> 200	7/20 (35%)

Antivirale werking tegen het AE-subtype
Binnen hiv-1-groep M, liet temsavir een beduidend lagere antivirale activiteit zien tegen subtype AE-isolaten. Rukobia wordt niet aanbevolen voor de behandeling van infecties door subtype CRF01_AE-stammen uit hiv-1-groep M. Bij genotypering van subtype AE-virussen werden polymorfismen vastgesteld op aminozuurposities S375H en M475I in het gp120-domein. Deze zijn in verband gebracht met verminderde gevoeligheid voor fostemsavir. Subtype AE is een dominant subtype in Zuidoost-Azië, maar komt elders niet vaak voor.

In de gerandomiseerde cohort hadden twee proefpersonen bij de screening subtype AE-virus. Eén proefpersoon (EC_{50}-fold change > 4747 en gp120-substituties in S375H en M475I op baseline) reageerde niet op fostemsavir op dag 8. De tweede proefpersoon (EC_{50}-fold change > 298 en gp120-substituties in S375N op baseline) kreeg placebo tijdens functionele monotherapie. Beide proefpersonen hadden hiv-RNA < 40 kopieën/ml in week 96 terwijl ze fostemsavir plus geoptimaliseerde achtergrondbehandeling (*optimised background therapy*, OBT), inclusief dolutegravir, kregen.

Optreden van resistentie in vivo
Het percentage proefpersonen waarbij virologisch falen optrad, tot en met de analyse in week 96, was 25% (69/272) in de gerandomiseerde cohort (tabel 6). Over het algemeen had 50% (26/52) van de virussen van de beoordeelbare proefpersonen met virologisch falen, in de gerandomiseerde cohort, tijdens de behandeling opgetreden genotypische substituties in het gp120-domein op 4 belangrijke locaties (S375, M426, M434 en M475).

De mediane EC_{50}-fold change van temsavir bij falen, in isolaten van gerandomiseerde beoordeelbare proefpersonen waarbij gp120-substituties waren opgetreden op posities 375, 426, 434 of 475 (n = 26), was 1775 in vergelijking met 3 voor isolaten waarbij geen van belang geachte gp120-substituties waren opgetreden op deze posities (n = 26).

Van de 25 beoordeelbare proefpersonen in de gerandomiseerde cohort met virologisch falen, en bij wie substituties S375N en M426L en (minder vaak) S375H/M, M434I en M475I waren opgetreden, had 88% (22/25) een IC_{50}-FC-ratio van > 3 (FC-ratio is de IC_{50}-FC van temsavir tijdens de behandeling ten opzichte van baseline).

Over het algemeen was bij 21/69 (30%) van de virusisolaten van patiënten met virologisch falen in de gerandomiseerde cohort sprake van genotypische of fenotypische resistentie tegen ten minste één geneesmiddel in de OBT bij screening. In 48% (31/64) van de gevallen van virologisch falen met post-baselinegegevens was er sprake van optredende resistentie van de virusisolaten tegen ten minste één geneesmiddel in de OBT.

In de niet-gerandomiseerde cohort werden gevallen van virologisch falen gezien bij 51% (50/99) tot en met week 96 (tabel 6). Hoewel het aandeel virussen met gp120-resistentie-geassocieerde substituties bij screening vergelijkbaar was bij patiënten in de gerandomiseerde en niet-gerandomiseerde cohorten, was het aandeel virusisolaten met optredende gp120-resistentie-geassocieerde substituties op het tijdstip van falen hoger bij niet-gerandomiseerde patiënten (75% vs. 50%). De mediane EC_{50}-fold change van temsavir op het moment van falen bij niet-gerandomiseerde beoordeelbare isolaten van proefpersonen met optredende substituties op posities 375, 426, 434 of 475 (n = 33), was 4216 in vergelijking met 402 voor isolaten zonder substituties op die posities (n = 11).

Van de 32 beoordeelbare gevallen van virologisch falen in de niet-gerandomiseerde cohort bij wie substituties S375N en M426L en (minder vaak) S375H/M, M434I en M475I zijn opgetreden, had 91% (29/32) een IC_{50}-FC-ratio van > 3.

Over het algemeen was bij 45/50 (90%) van de virussen van patiënten met virologisch falen in de niet-gerandomiseerde cohort sprake van genotypische, of fenotypische, resistentie tegen ten minste één geneesmiddel in de OBT bij screening. In 55% (27/49) van de gevallen van virologisch falen met post-baselinegegevens was bij virusisolaten sprake van optredende resistentie tegen ten minste één geneesmiddel in de OBT.

Tabel 6: Virologisch falen in het BRIGHTE-onderzoek

	Totaal van gerandomiseerde cohort	**Totaal van niet-gerandomiseerde cohort**
Aantal gevallen van virologisch falen	69/272 (25%)	50/99 (51%)
Gevallen van virologisch falen met beschikbare gp120-gegevens op baseline	68/272 (25%)	48/99 (48%)
Met EN RAP's op baseline	42/68 (62%)	26/48 (54%)
Gevallen van virologisch falen met gp120-gegevens na baseline	52	44
Met alle optredende EN RAS[a]	26/52 (50%)	33/44 (75%)
Met optredende 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%)
Met EN RAS en met IC_{50}-fold-change-ratio van temsavir > 3[b,c]	22/52 (42%)	29/44 (66%)
Zonder EN RAS en met IC_{50}-fold-change-ratio van temsavir > 3[c]	3/52 (6%)	2/44 (5%)

EN RAP's = Resistentie-geassocieerde polymorfismen van virusenvelop; EN RAS = Resistentie-geassocieerde substituties van virusenvelop.

a. Substituties op posities: S375, M426, M434, M475.

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

c. Temsavir IC_{50}-fold-change-ratio > 3 ligt buiten de gebruikelijke variabiliteit die wordt waargenomen bij het PhenoSense Entry-assay.

Effecten op het elektrocardiogram
Bij een grondig QT-onderzoek (gerandomiseerd, placebo- en actief gecontroleerd, dubbelblind, cross-over) kregen 60 gezonde proefpersonen ofwel placebo, fostemsavir 1200 mg eenmaal daags, fostemsavir 2400 mg tweemaal daags of moxifloxacine 400 mg (actieve-controlemiddel), die in willekeurige volgorde oraal werden toegediend. Fostemsavir had bij een eenmaaldaagse toediening van 1200 mg geen klinisch relevant effect op het QTc-interval, aangezien de maximale gemiddelde tijdgematchte placebogecorrigeerde QTc-verandering ten opzichte van baseline volgens de correctiemethode van Fridericia (QTcF) 4,3 (bovengrens van het tweezijdige 90%-betrouwbaarheidsinterval: 6,3) milliseconden was (lager dan de drempel voor klinische relevantie, van 10 milliseconden). Fostemsavirtoediening van 2400 mg tweemaal daags gedurende 7 dagen ging echter wel gepaard met een klinisch relevante verlenging van het QTc-interval, aangezien de maximale tijdgematchte placebogecorrigeerde verandering ten opzichte van baseline in het QTcF-interval 11,2 (bovengrens van het tweezijdige 90%-betrouwbaarheidsinterval: 13,3) milliseconden was. Steady-statetoediening van fostemsavir 600 mg tweemaal daags resulteerde in een gemiddelde C_{max} van temsavir die ongeveer 4,2 keer lager was dan de temsavirconcentratie waarvan voorspeld werd dat deze het QTcF-interval met 10 milliseconden verlengt (zie rubriek 4.4).

Klinische werkzaamheid

De werkzaamheid van fostemsavir bij met hiv geïnfecteerde, zeer behandelingservaren volwassen proefpersonen is gebaseerd op gegevens uit een gedeeltelijk gerandomiseerd, internationaal, dubbelblind, placebogecontroleerd fase III-onderzoek, BRIGHTE (205888), uitgevoerd met 371 zeer behandelingservaren met hiv-1 geïnfecteerde proefpersonen die resistent waren tegen meerdere klassen antiretrovirale middelen. Op baseline moesten alle proefpersonen een viral load van ten minste 400 kopieën/ml hebben en ≤ 2 resterende klassen antiretrovirale middelen (ARV-klassen), vanwege resistentie, onverdraagbaarheid, contra-indicatie of andere veiligheidsoverwegingen.

Ten tijde van de screening hadden proefpersonen uit de gerandomiseerde cohort nog minimaal één maar maximaal twee volledig actieve en beschikbare ARV's die gecombineerd konden worden als onderdeel van een werkzaam achtergrondregime. 272 proefpersonen kregen geblindeerde fostemsavir 600 mg tweemaal daags (n = 203) of placebo (n = 69), als aanvulling op hun huidige falende regime als functionele monotherapie gedurende een periode van 8 dagen. Na dag 8 kregen gerandomiseerde proefpersonen open-label fostemsavir, 600 mg tweemaal daags plus een geoptimaliseerde achtergrondbehandeling (*optimised background therapy*, OBT). De gerandomiseerde cohort leverde het primaire bewijs voor de werkzaamheid van fostemsavir.

In de niet-gerandomiseerde cohort werden 99 proefpersonen voor wie er geen volledig actieve, goedgekeurde ARV's beschikbaar waren ten tijde van de screening, vanaf dag 1 behandeld met open-label fostemsavir, 600 mg tweemaal daags, plus OBT. Het gebruik van een of meerdere andere experimentele middelen als onderdeel van de OBT was toegestaan.

Tabel 7: Samenvatting van de demografische gegevens en baselinekenmerken van de ITT-E-populatie van het BRIGHTE-onderzoek

	Gerandomiseerde cohort			Niet-gerandomiseerde cohort FTR 600 mg 2 dd (N = 99)	TOTAAL (N = 371)
	Placebo[a] (N = 69)	FTR 600 mg 2 dd (N = 203)	Totaal (N = 272)		
Geslacht, n (%)					
Man	57 (83)	143 (70)	200 (74)	89 (90)	289 (78)
Leeftijd (jaren[b])					
Mediaan	45,0	48,0	48,0	50,0	49,0
≥ 65, n (%)	1 (1)	9 (4)	10 (4)	2 (2)	12 (3)
Ras, n (%)					
Blank	48 (70)	137 (67)	185 (68)	74 (75)	259 (70)
Hiv-1-RNA op baseline (log_{10} kopieën/ml)					
Mediaan	4,6	4,7	4,7	4,3	4,6
CD4+ op baseline (cellen/mm^3)					
Mediaan	100,0	99,0	99,5	41,0	80,0
CD4+ op baseline (cellen/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)
Voorgeschiedenis van AIDS, n (%)[c]					
Ja	61 (88)	170 (84)	231 (85)	89 (90)	320 (86)
Aantal jaren behandeld voor hiv-infectie, n (%)					
> 15	40 (58)	142 (69)	182 (67)	80 (81)	262 (70)
Aantal voorgaande ART-regimes (inclusief huidig falend regime), n (%)					
5 of meer	57 (83)	169 (83)	226 (83)	90 (91)	316 (85)
Aantal nog volledig actieve middelen in hun oorspronkelijke 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)
Aantal met voorgeschiedenis van hepatitis B- en/of hepatitis C-co-infectie					
n (%)	6 (9)	15 (7)	21 (8)	8 (9)	29 (8)

. Gerandomiseerde proefpersonen die bij de placebogroep waren ingedeeld, kregen fostemsavir 600 mg tweemaal daags tijdens de open-label fase.

. Leeftijd werd geïmputeerd wanneer er geen volledige geboortedatum was verstrekt.

. Voorgeschiedenis van AIDS = Ja, indien de proefpersoon een nadir-CD4+-telling < 200 cellen/mm^3 had of als op het CRF voor ziektegeschiedenis de vraag “Heeft de proefpersoon AIDS?” beantwoord was met Ja.

. N = 15 (15%) kregen ibalizumab, dat bij aanvang van BRIGHTE een experimenteel middel was.

De analyse van het primaire eindpunt, die betrekking had op de gecorrigeerde gemiddelde hiv-1-RNA-daling ten opzichte van dag 1 op dag 8 in de gerandomiseerde cohort, liet superioriteit zien van fostemsavir ten opzichte van placebo (daling van respectievelijk 0,79 en 0,17 $\log_{10}$; p < 0,0001, blootgestelde intention-to-treatpopulatie [ITT-E-populatie]) (tabel 8).

Tabel 8: De op dag 8 gemeten verandering in plasma-hiv-1-RNA ($\log_{10}$ kopieën/ml) ten opzichte van dag 1 (gerandomiseerde cohort) in het BRIGHTE-onderzoek, ITT-E-populatie

Gerandomiseerde behandeling	n	Gecorrigeerd gemiddelde[a] (95%-BI)	Verschil[b] (95%-BI)	p-waarde[c]
Placebo	69	-0,166 (-0,326, -0,007)	-	-
Fostemsavir 600 mg tweemaal daags	201[d]	-0,791 (-0,885, -0,698)	-0,625 (-0,810, -0,441)	< 0,0001

a. Gemiddelde gecorrigeerd voor de $\log_{10}$ hiv-1-RNA-waarde op dag 1.

b. Verschil: fostemsavir - placebo.

c. Gemiddelde waarde voor de verandering in viral load ten opzichte van baseline (fostemsavir = placebo).
NB: de p-waarde uit de toets van Levene, voor het toetsen van de homogeniteit van variantie, is 0,2082.

d. Twee proefpersonen (beiden uit de fostemsavirgroep) bij wie de hiv-1-RNA-waarden voor dag 1 ontbraken, werden niet in de analyse opgenomen.

Op dag 8 was in de fostemsavirgroep bij 65% (131/203) en 46% (93/203) van de proefpersonen sprake van een verlaging van de viral load ten opzichte van baseline van respectievelijk > 0,5 $\log_{10}$ kopieën/ml en > 1 $\log_{10}$ kopieën/ml, terwijl dit in de placebogroep bij respectievelijk 19% (13/69) en 10% (7/69) van de proefpersonen het geval was.

Volgens de subgroepanalyse bereikten de met fostemsavir behandelde gerandomiseerde proefpersonen met een baseline-hiv-1-RNA > 1000 kopieën/ml een mediane verlaging van de viral load van 1,02 $\log_{10}$ kopieën/ml op dag 8, ten opzichte van een verlaging van 0,00 $\log_{10}$ kopieën/ml voor proefpersonen die de geblindeerde behandeling met placebo hadden gekregen.

De mediane verandering in de $\log_{10}$ kopieën/ml van hiv-1-RNA van dag 1 tot dag 8 van de functionele monotherapie met FTR was vergelijkbaar bij proefpersonen met subtype B- en niet-subtype B-virus (F1, BF1 en C). Er werd een verminderde mediane respons op dag 8 waargenomen bij subtypen A1 (n = 2) en AE (n = 1), maar de steekproefgrootte was beperkt (tabel 9).

Tabel 9: Verandering in hiv-1-RNA ($\log_{10}$ kopieën/ml) op dag 8 ten opzichte van dag 1 per hiv-subtype op baseline

Gerandomiseerde cohort met FTR 600 mg tweemaal daags (n = 203)								
	Verandering in plasma-hiv-1-RNA (log_{10} kopieën/ml) op dag 8 ten opzichte van dag 1							
Hiv-subtype op baseline	**n**	**Gemiddeld**	**SD**	**Mediaan**	**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
Overig[b]	7	-0,787	1,0674	-1,082	-1,529	-0,034	-2,11	1,16

NB: monotherapie met FTR heeft betrekking op functionele monotherapie waarbij FTR wordt gegeven als toevoeging aan een falende ARV-behandeling.

[a] Aantal proefpersonen van wie zowel gegevens van dag 1 als dag 8 beschikbaar waren.

[b] Onder overig valt (n): niet te analyseren/niet gemeld (1), G (2); recombinant virus/mengvormen (4).

In tabel 10 en tabel 11 zijn voor respectievelijk de gerandomiseerde cohort en de niet-gerandomiseerde cohort de virologische uitkomsten voor week 24, 48 en 96, op basis van snapshotanalyse van de ITT-E-populatie, weergegeven.

Tabel 10: Virologische uitkomsten (hiv-1-RNA < 40 kopieën/ml) in week 24, 48 en 96 met fostemsavir (600 mg tweemaal daags) plus geoptimaliseerde achtergrondbehandeling (gerandomiseerde cohort) bij het BRIGHTE-onderzoek (ITT-E-populatie, snapshotalgoritme)

	Fostemsavir 600 mg tweemaal daags		
	Week 24 (N = 272)	**Week 48 (N = 272)**	**Week 96 (N = 272)**
Hiv-1-RNA < 40 kopieën/ml	53%	54%	60%
Hiv-1-RNA ≥ 40 kopieën/ml	40%	38%	30%
Gegevens binnen venster niet < 40 kopieën/ml	32%	26%	12%
Gestopt vanwege gebrek aan werkzaamheid	< 1%	2%	4%
Gestopt vanwege andere redenen, terwijl er geen sprake was van virologische suppressie	1%	3%	6%
Verandering in ART-regime	6%	7%	8%
Geen virologische gegevens	7%	8%	10%
Redenen			
Gestopt met het onderzoek/onderzoeks-geneesmiddel wegens bijwerking of overlijden	4%	5%	6%

Gestopt met het onderzoek/onderzoeks-geneesmiddel wegens andere redenen	2%	3%	3%
Ontbrekende gegevens tijdens venster, maar wel in het onderzoek gebleven	1%	< 1%	2%
Hiv-1-RNA < 40 kopieën/ml per baselinecovariabele, n / N (%)			
Viral load in plasma op baseline (kopieën/ml)			
< 100.000	116 / 192 (60%)	118 / 192 (61%)	124 / 192 (65%)
≥ 100.000	28 / 80 (35%)	28 / 80 (35%)	39 / 80 (49%)
CD4+ op baseline (cellen/mm^3)			
< 20	23 / 72 (32%)	25 / 72 (35%)	33 / 72 (46%)
20 tot < 50	12 / 25 (48%)	12 / 25 (48%)	14 / 25 (56%)
50 tot < 200	59 / 102 (58%)	59 / 102 (58%)	62 / 102 (61%)
≥ 200	50 / 73 (68%)	50 / 73 (68%)	54 / 73 (74%)
Aantal nog volledig actieve en beschikbare klassen van antiretrovirale middelen (ARV-klassen) in aanvankelijke 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 voor DTG als onderdeel van OBT			
DTG	129 / 229 (56%)	127 / 229(55%)	146 / 229 (64%)
DTG (eenmaal daags)	35 / 58 (60%)	34 / 58 (59%)	40 / 58 (69%)
DTG (tweemaal daags)	94 / 171 (55%)	93 / 171 (54%)	106 / 171 (62%)
Geen DTG	15 / 43 (35%)	19 / 43 (44%)	17 / 43 (40%)
Respons voor DTG en DRV als onderdeel van OBT			
DTG en DRV	68 / 117 (58%)	60 / 117 (51%)	75 / 117 (64%)
Met DTG, zonder DRV	61 / 112 (54%)	67 / 112 (60%)	71 / 112 (63%)
Zonder DTG, met DRV	5 / 17 (29%)	8 / 17 (47%)	8 / 17 (47%)
Zonder DTG, zonder DRV	10 / 26 (38%)	11 / 26 (42%)	9 / 26 (35%)
Geslacht			
Man	104 / 200 (52%)	102 / 200 (51%)	118 / 200 (59%)
Vrouw	40 / 72 (56%)	44 / 72 (61%)	45 / 72 (63%)
Ras			
Blank	90 / 185 (49%)	92 / 185 (50%)	103 / 185 (56%)
Zwart of Afro-Amerikaans/Overig	54 / 87 (62%)	54 / 87 (62%)	60 / 87 (69%)
Leeftijd (jaren)			
< 50	81 / 162 (50%)	81 / 162 (50%)	96 / 162 (59%)

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

N = aantal proefpersonen in de gerandomiseerde cohort.
OBT = geoptimaliseerde achtergrondbehandeling; DRV = darunavir; DTG = dolutegravir.
* Inclusief proefpersonen die nooit met OBT begonnen, proefpersonen die onterecht waren toegewezen aan de gerandomiseerde cohort of proefpersonen voor wie er ten tijde van de screening nog één of meer actieve ARV's beschikbaar waren maar die deze niet als onderdeel van de aanvankelijke OBT gebruikten.

In de gerandomiseerde cohort werd in week 24, 48 en 96 door respectievelijk 68%, 69% en 64% van de proefpersonen een viral load < 200 hiv-1-RNA-kopieën/ml bereikt. Het percentage proefpersonen dat op deze meetmomenten een viral load < 400 hiv-1-RNA-kopieën/ml had, was respectievelijk 75%, 70% en 64% (ITT-E-populatie, snapshotalgoritme). De gemiddelde veranderingen in CD4+-T-celtelling ten opzichte van baseline bleven groter worden naarmate de tijd verstreek (d.w.z. 90 cellen/mm^3 in week 24, 139 cellen/mm^3 in week 48 en 205 cellen/mm^3 in week 96). Volgens een subanalyse van de gerandomiseerde cohort was de stijging van de CD4+-T-celtelling door de tijd heen voor proefpersonen met de laagste baseline-CD4+-T-celtellingen (< 20 cellen/mm^3) vergelijkbaar met die voor proefpersonen met een hogere baseline-CD4+-T-celtelling (> 50, > 100, > 200 cellen/mm^3).

Tabel 11: Virologische uitkomsten (hiv-1-RNA < 40 kopieën/ml) in week 24, 48 en 96 met fostemsavir (600 mg tweemaal daags) plus geoptimaliseerde achtergrondbehandeling (niet-gerandomiseerde cohort) in het BRIGHTE-onderzoek (ITT-E-populatie, snapshotalgoritme)

	Fostemsavir 600 mg tweemaal daags		
	Week 24 (N = 99)	**Week 48 (N = 99)**	**Week 96 (N = 99)**
Hiv-1-RNA < 40 kopieën/ml	37%	38%	37%
Hiv-1-RNA ≥ 40 kopieën/ml	55%	53%	43%
Gegevens binnen venster niet < 40 kopieën/ml	44%	33%	15%
Gestopt vanwege gebrek aan werkzaamheid	0%	2%	3%
Gestopt vanwege andere redenen, terwijl er geen sprake was van virologische suppressie	2%	3%	6%
Verandering in ART-regime	8%	14%	19%
Geen virologische gegevens	8%	9%	19%
Redenen			
Gestopt met het onderzoek/onderzoeksgeneesmiddel vanwege bijwerking of overlijden	4%	7%	14%
Gestopt met het onderzoek/onderzoeksgeneesmiddel vanwege andere redenen	0%	2%	4%
Ontbrekende gegevens tijdens venster, maar wel in het onderzoek gebleven	4%	0%	1%

In de niet-gerandomiseerde cohort (proefpersonen voor wie er ten tijde van de screening geen volledig actieve en goedgekeurde ARV's beschikbaar waren) was in week 24, 48, en 96 het percentage patiënten met hiv-1-RNA < 200 kopieën/ml respectievelijk 42%, 43% en 39% en het percentage proefpersonen met hiv-1-RNA < 400 kopieën/ml respectievelijk 44%, 44% en 40% (ITT-E-populatie, snapshotalgoritme). Gemiddelde veranderingen in CD4+-celtelling ten opzichte van baseline namen door de tijd heen toe tot: 41 cellen/mm^3 in week 24, 64 cellen/mm^3 in week 48 en 119 cellen/mm^3 in week 96.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Rukobia in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met een hiv-infectie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van temsavir na toediening van fostemsavir is voor gezonde proefpersonen en proefpersonen met een hiv-1-infectie vergelijkbaar. Bij met hiv-1 geïnfecteerde proefpersonen liep de variabiliteit tussen personen (variatiecoëfficiënt, %CV) in de C_{max} en AUC van temsavir in plasma uiteen van 20,5 tot 63% en die in C_T liep uiteen van 20 tot 165%. De variabiliteit tussen personen in orale klaring en oraal centraal distributievolume, geschat op basis van analyse van de populatiefarmacokinetiek van gezonde proefpersonen uit geselecteerde fase I-onderzoeken en met hiv-1 geïnfecteerde patiënten, was respectievelijk 43% en 48%.

Absorptie

Fostemsavir is een prodrug die door alkalinefosfatase op het lumenoppervlak van de dunne darm gemetaboliseerd wordt tot temsavir en doorgaans na orale toediening niet waarneembaar is in het plasma. Het actieve deel, temsavir, wordt snel geabsorbeerd; de mediane tijd tot het bereiken van de maximale plasmaconcentratie (T_{max}) is 2 uur na toediening (in nuchtere toestand). Temsavir wordt in de dunne darm en het caecum/proximale colon ascendens geabsorbeerd.

Tabel 12 toont de farmacokinetische parameters na meerdere orale doses fostemsavir 600 mg tweemaal daags bij met hiv-1 geïnfecteerde, volwassen proefpersonen.

Tabel 12: Farmacokinetische parameters voor temsavir bij meerdere doses, na orale toediening van fostemsavir 600 mg tweemaal daags

Farmacokinetische parameters	Geometrisch gemiddelde (CV%)[a]
C_{max} (μg/ml)	1,77 (39,9)
AUC (μg∗uur/ml)	12,90 (46,4)
C_{12} (μg/ml)	0,478 (81,5)

a. Gebaseerd op analyses van de populatiefarmacokinetiek met of zonder voedsel, in combinatie met andere antiretrovirale middelen.
CV = variatiecoëfficiënt.
De absolute biologische beschikbaarheid van temsavir was 26,9% na orale toediening van een enkelvoudige fostemsavirdosis van 600 mg.

Effect van voedsel
De biologische beschikbaarheid (AUC) van temsavir werd niet beïnvloed door een standaardmaaltijd (circa 423 kcal, 36% vet), maar steeg met 81% na een vetrijke maaltijd (circa 985 kcal, 60% vet); dit wordt niet als klinisch significant beschouwd. Voedsel had, ongeacht het aantal calorieën en het vetgehalte, geen invloed op de C_{max} van temsavir in plasma.

Distributie

Afgaande op *in-vivo*-gegevens wordt temsavir voor ongeveer 88% aan humane plasma-eiwitten gebonden. Humane serumalbumine levert de belangrijkste bijdrage tot de plasma-eiwitbinding van temsavir bij mensen. Het distributievolume van temsavir bij steady state (Vss) na intraveneuze toediening wordt geschat op 29,5 l. De bloed:plasma-ratio voor totaal koolstof-14-gemerkt temsavir bij C_{max} was circa 0,74, wat duidt op minimale binding van temsavir of zijn metabolieten aan rode bloedcellen. De vrije fractie van temsavir in plasma was circa 12 tot 18% bij gezonde proefpersonen, 23% bij proefpersonen met een ernstig verminderde leverfunctie, 19% bij proefpersonen met een ernstig verminderde nierfunctie en 12% bij patiënten met een hiv-1-infectie.

Biotransformatie

In vivo verloopt de metabolisatie van temsavir primair via esterasehydrolyse (36,1% van de toegediende dosis) en secundair via door CYP3A4 gemedieerde oxidatieve routes (21,2% van de toegediende dosis). Andere, niet-CYP3A4-metabolieten vertegenwoordigen 7,2% van de toegediende dosis. Glucuronidering is een minder belangrijke metabole route (< 1% van de toegediende dosis).

Temsavir wordt uitgebreid gemetaboliseerd, wat verklaart waarom slechts 3% van de toegediende dosis in humane urine en feces wordt teruggevonden. Temsavir wordt door biotransformatie omgezet in zijn twee belangrijkste circulerende inactieve metabolieten, BMS-646915 (een hydrolyseproduct) en BMS-930644 (een N-dealkyleringsproduct).

Interacties

Afgaande op klinische en *in-vitro*-gegevens over geneesmiddeleninteracties worden er geen significante interacties verwacht wanneer fostemsavir gelijktijdig toegediend wordt met substraten voor CYP's, uridinedifosfaatglucuronosyltransferasen (UGT's), P-gp, multidrugresistentie-eiwit 2 (MRP2), de galzoutexportpomp (BSEP), natrium-taurocholaat-cotransporterend polypeptide (NTCP), OAT1, OAT3, organische kationtransporters 1 en 2 (OCT1 en OCT2). Afgaande op *in-vitro*-gegevens remden temsavir en zijn twee metabolieten (BMS-646915 en BMS-930644) 'multidrug and toxin extrusion protein' 1/2K (MATE1/2K). Het is onwaarschijnlijk dat deze interactie klinisch significant zal zijn.

Eliminatie

Temsavir heeft een terminale halfwaardetijd van circa 11 uur. De plasmaklaring van temsavir na intraveneuze toediening was 17,9 l/uur en de schijnbare klaring (CL/F) na orale toediening was 66,4 l/uur. Na orale toediening van een enkelvoudige dosis van 300 mg van met koolstof-14 gelabeld fostemsavir bij een massabalansonderzoek met mensen, werd in de urine en de feces respectievelijk 51% en 33% van de radioactiviteit teruggevonden. Afgaande op beperkte galverzameling bij dit onderzoek (3 tot 8 uur na de toediening) was klaring via de gal verantwoordelijk voor 5%

van de radioactieve dosis, wat suggereert dat een fractie van de fecale uitscheiding afkomstig is van uitscheiding via de gal.

Lineariteit/non-lineariteit

Na enkelvoudige en herhaalde toediening van fostemsavirtabletten met verlengde afgifte leken verhogingen van de blootstelling aan temsavir in plasma (C_{max} en AUC) bij proefpersonen met een hiv-1-infectie dosisproportioneel of enigszins groter dan dosisproportioneel te zijn.

Bijzondere patiëntenpopulaties

Pediatrische patiënten
De farmacokinetiek van temsavir is bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar niet onderzocht.

Ouderen
Analyse van de populatiefarmacokinetiek van temsavir met gegevens van met hiv-1 geïnfecteerde volwassenen toonde aan dat leeftijd geen klinisch relevant effect had op de blootstelling aan temsavir.

De farmacokinetische gegevens voor temsavir bij proefpersonen ouder dan 65 jaar zijn beperkt. Oudere patiënten kunnen gevoeliger zijn voor geneesmiddelgeïnduceerde QT-intervalverlenging (zie rubriek 4.4).

Verminderde nierfunctie
Het effect van een verminderde nierfunctie op de blootstelling aan temsavir na een enkelvoudige fostemsavirdosis van 600 mg werd onderzocht in een open-label onderzoek met 30 volwassen proefpersonen met een normale, licht verminderde, matig verminderde en ernstig verminderde nierfunctie en proefpersonen met een terminale nierziekte (*end-stage renal disease*, ESRD) die hemodialyse ondergingen (n = 6 per groep). Gebaseerd op de creatinineklaring (CLcr) – als volgt: 60 ≤ CLcr ≤ 89 (licht verminderd), 30 ≤ CLcr < 60 (matig verminderd), CLcr < 30 (ernstig verminderd en ESRD met hemodialyse) ml/min – had een verminderde nierfunctie geen klinisch relevant effect op de farmacokinetische blootstellingsparameters (C_{max} en AUC's) van temsavir (totaal en ongebonden). De gemiddelde ongebonden fractie TMR in het plasma voor de groep met een ernstig verminderde nierfunctie was ongeveer 58% hoger in vergelijking met de groep met een normale nierfunctie. De aan de hand van een regressiemodel voorspelde gemiddelde toenames van de C_{max} en AUC van TMR in plasma (ongebonden fractie) waren ≤ 15% en voor AUC ≤ 30% voor de groepen met een licht, matig en ernstig verminderde nierfunctie. De (gebonden en ongebonden) C_{max} was lager dan de C_{max}-drempel bij een ongeveer 4,2-voudige toename (7500 ng/ml), vastgesteld op basis van de dosis-responsrelatie voor temsavir. Temsavir werd niet gemakkelijk geklaard door middel van hemodialyse; tijdens de 4 uur durende hemodialysesessie werd circa 12,3% van de toegediende dosis verwijderd. Hemodialyse die 4 uur na de temsavirtoediening werd gestart, ging gepaard met een gemiddeld 46% hogere totale C_{max} van temsavir in plasma en een gemiddeld 11% lagere AUC dan werden waargenomen wanneer er geen hemodialyse plaatsvond.
Verminderde leverfunctie
Het effect van een verminderde leverfunctie op de blootstelling aan temsavir na een enkelvoudige fostemsavirdosis van 600 mg werd beoordeeld in een open-label onderzoek met 30 volwassen proefpersonen met een normale (n = 12), licht verminderde (Child-Pugh-score A, n = 6), matig verminderde (Child-Pugh-score B, n = 6) en ernstig verminderde (Child-Pugh-score C, n = 6) leverfunctie. Bij patiënten met een licht tot ernstig verminderde leverfunctie lag de factor waarmee de blootstelling verhoogd was voor zowel de ongebonden als de totale C_{max} en de AUC binnen een bereik van 1,2 tot 2,2. De bovengrenzen van het tweezijdige 90%-BI voor de invloed van een verminderde leverfunctie op de totale en ongebonden C_{max} van temsavir in plasma zijn echter lager dan de C_{max}-drempel bij een ongeveer 4,2-voudige toename (7500 ng/ml), die was vastgesteld op basis van de dosis-responsrelatie voor temsavir (zie rubriek 5.1, Effecten op het elektrocardiogram).

Geslacht
Analyses van de populatiefarmacokinetiek duidden niet op een klinisch relevant effect van geslacht op de blootstelling aan temsavir. Van de 764 proefpersonen die in de analyse waren opgenomen, waren er 216 (28%) vrouw.

Ras
Analyses van de populatiefarmacokinetiek duidden niet op een klinisch relevant effect van ras op de blootstelling aan temsavir.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Carcinogenese en mutagenese

Noch fostemsavir, noch temsavir was mutageen of clastogeen bij *in-vitro*-tests in bacteriën en gekweekte cellen van zoogdieren en een *in-vivo*-micronucleustest bij ratten. Fostemsavir was bij langetermijnonderzoeken bij muizen en ratten niet carcinogeen na orale toediening via een sonde tot respectievelijk 26 en 100 weken.

Reproductietoxiciteit

Bij ratten werd de mannelijke vruchtbaarheid niet aangetast bij TMR-blootstellingsniveaus tot 125 keer de menselijke blootstelling bij gebruik van de RHD, ondanks testiculaire en epididymale toxiciteit. De vrouwelijke vruchtbaarheid en de vroege dracht werden ook niet nadelig beïnvloed bij blootstellingsniveaus tot 186 keer de menselijke blootstelling bij gebruik van de RHD. Hoewel bij een apart distributieonderzoek met orale toediening van ^{14}C-FTR bij drachtige ratten embryofoetale blootstelling werd aangetoond, werden er bij deze diersoort geen effecten op de embryofoetale ontwikkeling opgemerkt bij blootstellingsniveaus tot 200 keer de menselijke blootstelling bij gebruik van de RHD. Bij konijnen werd de embryofoetale ontwikkeling ook niet aangetast bij blootstellingsniveaus tot 30 keer de menselijke blootstelling bij gebruik van de RHD. Bij ratten werden de prenatale en postnatale ontwikkeling, inclusief het optreden van puberteit en het leergeheugen, van nakomelingen niet beïnvloed bij blootstellingsniveaus tot 50 keer de menselijke blootstelling bij gebruik van de RHD. Bij blootstelling van moederdieren aan niveaus die tot 130 keer de AUC bij gebruik van de RHD bij mensen bedroegen, werd bij de nakomelingen verminderde postnatale levensvatbaarheid opgemerkt, waarschijnlijk als gevolg van een verhoogde blootstelling aan TMR tijdens de lactatie. TMR is aanwezig in de melk van lacterende ratten en in het bloed van via de melk blootgestelde rattenpups.

Toxiciteit bij herhaalde dosering

Fostemsavir is beoordeeld bij toxiciteitsonderzoeken met herhaalde doses bij ratten (tot 26 weken) en honden (tot 39 weken). Cardiovasculaire onderzoeken met telemetrie duidden erop dat zowel FTR als TMR bij honden het QT-interval minimaal verlengde (met circa 8 tot 18 msec) bij TMR-plasmaconcentraties > 2x de C_{max} van de RHD. De belangrijkste bevindingen waren testiculaire toxiciteit (degeneratie van het epitheel van zaadbuisjes, verminderde motiliteit van het sperma en veranderingen in de morfologie van het sperma), renale toxiciteit (daling van de pH van urine, dilatatie van niertubuli, toename van het gewicht van de nieren en het urinevolume), adrenale toxiciteit (angiëctasie, toegenomen omvang en gewicht van de bijnieren) en levertoxiciteit (canaliculaire galpigmentafzettingen in de lever en lipofuscinepigmentafzettingen in kupffercellen). Deze bevindingen werden alleen waargenomen bij ratten (bij systemische blootstellingsniveaus ≥ 30 keer de humane klinische blootstelling bij gebruik van 600 mg tweemaal daags, gebaseerd op de AUC), met uitzondering van levertoxiciteit, die bij honden werd gemeld (bij blootstellingsniveaus die ≥ 3 keer zo hoog waren). De meeste van deze effecten waren duurafhankelijk en gingen over als de behandeling werd gestaakt.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Hydroxypropylcellulose
Hypromellose
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide
Magnesiumstearaat

Tabletomhulling

Poly(vinylalcohol)
Titaandioxide (E171)
Macrogol 3350
Talk
Geel ijzeroxide (E172)
Rood ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Flessen van wit hogedichtheidpolyethyleen (HDPE) met voor kinderen moeilijker te openen doppen van polypropyleen die voorzien zijn van een warmte-inductieverzegeling met een bekleding van polyethyleen. Elke verpakking bevat één of drie flessen, die elk 60 tabletten met verlengde afgifte bevat.

Mogelijk worden niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 04 februari 2021
Datum van laatste verlenging: 8 september 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

8 september 2025 (v5)

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: https://www.ema.europa.eu.