

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rukobia 600 mg Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Retardtablette enthält Fostemsavir-Trometamol, entsprechend 600 mg Fostemsavir.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

Beige, bikonvexe, ovale Filmtabletten mit der Prägung „SV 1V7“ auf einer Seite. Die Tabletten sind etwa 19 mm lang, 10 mm breit und 8 mm dick.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Rukobia ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln für die Behandlung von Erwachsenen mit multiresistenter HIV-1-Infektion indiziert, für die kein anderes supprimierendes, antiretrovirales Behandlungsregime zur Verfügung steht (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Rukobia sollte von Ärzten verschrieben werden, die Erfahrung in der Behandlung von HIV-Infektionen besitzen.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 600 mg Fostemsavir zweimal täglich.

Versäumte Dosen

Wenn der Patient die Einnahme einer Fostemsavir-Dosis versäumt, sollte er diese nachholen, sobald er sich daran erinnert, sofern nicht bereits die nächste Dosis fällig ist. In diesem Fall sollte der Patient die versäumte Einnahme nicht nachholen und stattdessen mit dem gewohnten Einnahmeschema fortfahren. Der Patient sollte nicht die doppelte Dosis einnehmen, um die vergebene Dosis auszugleichen.

Ältere Menschen

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung oder unter Hämodialyse ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Fostemsavir bei Kindern und Jugendlichen unter

18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Bisher vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Fostemsavir kann mit oder ohne Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Die Retardtablette sollte im Ganzen mit Wasser geschluckt und nicht zerkaut, zerkleinert oder geteilt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A-Induktoren, einschließlich (aber nicht beschränkt auf) folgender Wirkstoffe: Carbamazepin, Phenytoin, Mitotan, Enzalutamid, Rifampicin und Johanniskraut (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Inflammatorisches Immun-Rekonstitutions-Syndrom

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Therapie (ART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln, die zu schweren klinischen Verläufen oder zur Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der ART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind Cytomegalovirus-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie (früher: *P. carinii*). Jedes Entzündungssymptom ist umgehend zu bewerten; falls notwendig ist eine Behandlung einzuleiten. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow, Autoimmunhepatitis, Polymyositis und Guillain-Barré-Syndrom) vor, die im Rahmen einer Immun-Rekonstitution auftraten, allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel. Diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten und manchmal ein sehr untypisches Erscheinungsbild aufweisen.

QTc-Verlängerung

Eine supratherapeutische Dosis (bei einer C_{max} von etwa der 4,2-fachen therapeutischen Dosis) von Fostemsavir hat eine signifikante Verlängerung des QTc-Intervalls im Elektrokardiogramm gezeigt (siehe Abschnitt 5.1). Fostemsavir sollte bei Patienten mit einer Verlängerung des QT-Intervalls in der Vorgeschichte mit Vorsicht angewendet werden, wenn es gleichzeitig mit einem Arzneimittel mit bekanntem Risiko für Torsade de pointes (z. B. Amiodaron, Disopyramid, Ibutilid, Procainamid, Chinidin oder Sotalol) oder bei Patienten mit einer relevanten vorbestehenden Herzerkrankung gegeben wird. Ältere Patienten sind möglicherweise anfälliger für eine arzneimittelbedingte Verlängerung des QT-Intervalls.

Patienten mit einer Hepatitis B- oder C-Virus-Koinfektion

Bei Patienten mit Hepatitis B- und/oder Hepatitis C-Koinfektion wird empfohlen, die Leberlaborwerte zu überwachen. Patienten mit chronischer Hepatitis B oder C, die mit einer antiretroviralen Kombinationstherapie behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko für schwere hepatische Nebenwirkungen mit potenziell tödlichem Verlauf. Bei gleichzeitiger antiviraler Therapie der Hepatitis B oder C beachten Sie bitte auch die betreffenden Produktinformationen dieser Arzneimittel.

Opportunistische Infektionen

Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass Fostemsavir oder eine andere antiretrovirale Therapie nicht zu einer Heilung der HIV-Infektion führt und dass sie auch weiterhin opportunistische Infektionen oder andere Komplikationen einer HIV-Infektion entwickeln können. Daher sollten die Patienten unter enger klinischer Beobachtung durch Ärzte bleiben, die in der Behandlung dieser HIV-assoziierten Erkrankungen erfahren sind.

Übertragung von HIV

Obwohl es sich gezeigt hat, dass die erfolgreiche Virussuppression durch eine antiretrovirale Therapie das Risiko einer sexuellen Übertragung erheblich reduziert, kann ein Restrisiko nicht ausgeschlossen werden. Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung der Übertragung sollten gemäß nationalen Leitlinien getroffen werden.

Osteonekrose

Obwohl eine multifaktorielle Ätiologie angenommen wird (darunter Anwendung von Kortikosteroiden, Bisphosphonaten, Alkoholkonsum, schwere Immunsuppression, höherer Body-Mass-Index), wurden Fälle von Osteonekrose bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung und/oder Langzeitanwendung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) berichtet. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, bei Auftreten von Gelenksbeschwerden und -schmerzen, Gelenksteife oder Schwierigkeiten bei Bewegungen, den Arzt aufzusuchen.

Eingeschränkte antivirale Aktivität

In-vitro-Daten deuten darauf hin, dass die antivirale Aktivität von Tamsavir auf Stämme der HIV-1-Gruppe M begrenzt ist. Rukobia sollte nicht zur Behandlung von Infektionen angewendet werden, die durch andere Stämme als solche der HIV-1-Gruppe M verursacht wurden (siehe Abschnitt 5.1).

Innerhalb der HIV-1-Gruppe M zeigt Tamsavir eine erheblich beeinträchtigte antivirale Aktivität gegen das CRF01_AE-Virus. Die verfügbaren Daten deuten darauf hin, dass dieser Subtyp eine natürlich vorkommende Resistenz gegenüber Tamsavir besitzt (siehe Abschnitt 5.1). Es wird empfohlen, Rukobia nicht zur Behandlung von Infektionen anzuwenden, die durch Stämme der HIV-1-Gruppe M mit dem Subtyp CRF01_AE verursacht wurden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Die gleichzeitige Anwendung von Fostemsavir mit Elbasvir/Grazoprevir wird nicht empfohlen, da erhöhte Grazoprevir-Plasmakon-

zentrationen das Risiko für steigende ALT-Werte erhöhen kann (siehe Abschnitt 4.5).

Dosismodifikationen und/oder eine sorgfältige, schrittweise Anpassung der Dosis werden bei gleichzeitiger Anwendung von Fostemsavir mit bestimmten Statinen empfohlen, die Substrate von OATP1B1/3 oder BCRP (Rosuvastatin, Atorvastatin, Pitavastatin, Simvastatin und Fluvastatin) sind (siehe Abschnitt 4.5).

Bei einer gleichzeitigen Anwendung von Fostemsavir und oralen Kontrazeptiva erhöhte Temsavir die Plasmakonzentrationen von Ethinylestradiol. Die Dosen von Estrogen-basierten Therapien, einschließlich oraler Kontrazeptiva, sollten bei Patientinnen, die Fostemsavir erhalten, nicht mehr als 30 µg Ethinylestradiol pro Tag betragen (siehe Abschnitt 4.5). Darüber hinaus ist insbesondere bei Patientinnen mit zusätzlichen Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse Vorsicht geboten.

Wenn Fostemsavir gleichzeitig mit Tenofoviralfenamid (TAF) angewendet wird, wird durch Temsavir über die Hemmung des OATP1B1/3 und/oder BCRPs ein Anstieg der TAF-Plasmakonzentrationen erwartet. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Fostemsavir ist die empfohlene Dosis von TAF 10 mg (siehe Abschnitt 4.5).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Temsavir

Temsavir ist ein Substrat von P-Glykoprotein (P-gp) und dem Breast Cancer Resistance Protein (BCRP), nicht jedoch der Transporter für organische Anionen OATP1B1 oder OATP1B3. Seine Biotransformation zu den beiden zirkulierenden Metaboliten BMS-646915 und BMS-930644 wird von nicht-identifizierten Esterasen (36,1 %) bzw. von Cytochrom-P₄₅₀ (CYP) 3A4 (21,2 %) vermittelt.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Fostemsavir mit dem starken CYP3A-Induktor Rifampicin wurde eine signifikante Abnahme der Plasmakonzentrationen von Temsavir beobachtet. Signifikante Verringerungen der Plasmakonzentrationen von Temsavir können möglicherweise auch auftreten, wenn Fostemsavir gleichzeitig mit anderen starken CYP3A-Induktoren angewendet wird, wodurch es zu einem Verlust des virologischen Ansprechens kommen kann (siehe Abschnitt 4.3).

Basierend auf Ergebnisse klinischer Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen mit Cobicistat und Ritonavir kann Fostemsavir gleichzeitig mit starken CYP3A4-, BCRP- und/oder P-gp-Inhibitoren (z. B. Clarithromycin, Itraconazol, Posaconazol und Voriconazol) ohne Dosisanpassung angewendet werden.

Wirkung von Temsavir auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

In vitro hemmte Temsavir OATP1B1 und OATP1B3 (IC₅₀ = 32 bzw. 16 µM). Außerdem hemmten Temsavir und seine beiden Metabolite (BMS-646915 und BMS-930644) BCRP (IC₅₀ = 12, 35 bzw. 3,5 bis 6,3 µM). Auf der Grundlage dieser Daten ist zu erwarten, dass Temsavir die Pharmakokinetik von Wirkstoffen beeinflusst, die Substrate von OATP1B1/3 oder BCRP sind (z. B. Rosuvastatin, Atorvastatin, Simvastatin, Pitavastatin und Fluvastatin). Daher werden für bestimmte Statine Dosismodifikationen und/oder eine sorgfältige, schrittweise Anpassung der Dosis empfohlen.

Tabelle der Wechselwirkungen

In Tabelle 1 sind ausgewählte Arzneimittelwechselwirkungen aufgeführt. Die Empfehlungen beruhen entweder auf Arzneimittelwechselwirkungsstudien oder auf prognostizierten Wechselwirkungen aufgrund des erwarteten Ausmaßes der Wechselwirkung und des Potenzials für schwerwiegende unerwünschte Nebenwirkungen oder aufgrund von Wirksamkeitsverlust. (Abkürzungen: ↑ Anstieg; ↓ = Abnahme; ↔ = keine signifikante Veränderung; AUC = Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve; C_{max} = maximal beobachtete Konzentration; C_τ = Konzentration am Ende des Dosierungsintervalls; * = Verwendung von studienübergreifenden Vergleichen mit historischen pharmakokinetischen Daten).

Siehe Tabelle 1

Tabelle 1: Wechselwirkungen

Komedikation nach Anwendungsgebiet	Auswirkung auf die Konzentration von Temsavir oder des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels	Empfehlung zur Komedikation
Antivirale Wirkstoffe gegen HIV-1		
<i>Nicht nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren</i>		
Efavirenz (EFV)	Temsavir ↓ (Induktion der CYP3A-Enzyme) ¹	Diese Wechselwirkung wurde nicht untersucht. Es wird erwartet, dass Efavirenz die Plasmakonzentrationen von Temsavir verringert. Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Etravirin (ETR) ohne geboosterte Protease-Inhibitoren	Temsavir ↓ AUC ↓ 50 % C _{max} ↓ 48 % C _τ ↓ 52 % (Induktion der CYP3A-Enzyme) ¹ ETR ↔	Etravirin verringerte die Plasmakonzentrationen von Temsavir. Bei keinem der Arzneimittel ist eine Dosisanpassung notwendig.
Nevirapin (NVP)	Temsavir ↓ (Induktion der CYP3A-Enzyme) ¹	Diese Wechselwirkung wurde nicht untersucht. Es wird erwartet, dass Nevirapin die Plasmakonzentrationen von Temsavir verringert. Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
<i>Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren</i>		
Tenofoviridisoproxil (TDF)	Temsavir ↔ AUC ↔ C _{max} ↓ 1 % C _τ ↑ 13 % Tenofovir ↑ AUC ↑ 19 % C _{max} ↑ 18 % C _τ ↑ 28 %	Eine Anpassung der Dosis ist bei keinem der Arzneimittel erforderlich.
Tenofoviralfenamid (TAF)	TAF ↑ (Inhibition von OATP1B1/3 und/oder BCRP)	Diese Wechselwirkung wurde nicht untersucht. Es wird erwartet, dass Temsavir die Plasmakonzentrationen von Tenofoviralfenamid erhöht. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Fostemsavir beträgt die empfohlene TAF-Dosis 10 mg.

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 3

Fortsetzung Tabelle 1

Komedikation nach Anwendungsgebiet	Auswirkung auf die Konzentration von Temsavir oder des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels	Empfehlung zur Komedikation
Antivirale Wirkstoffe gegen HIV-1		
<i>Protease-Inhibitoren</i>		
Atazanavir (ATV)/Ritonavir (RTV)	Temsavir ↑ AUC ↑ 54 % C _{max} ↑ 68 % C _τ ↑ 57 % (Inhibition der CYP3A-Enzyme und P-gp) ¹ ATV ↔ RTV ↔	Atazanavir/Ritonavir erhöhte die Plasmakonzentrationen von Temsavir. Eine Anpassung der Dosis ist bei keinem der Arzneimittel erforderlich.
Darunavir (DRV)/Cobicistat	Temsavir ↑ AUC ↑ 97 % C _{max} ↑ 79 % C _τ ↑ 124 % (Inhibition der CYP3A-Enzyme, P-gp und/oder BCRP) ¹	Darunavir/Cobicistat erhöhte die Plasmakonzentrationen von Temsavir. Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Darunavir (DRV)/Ritonavir	Temsavir ↑ AUC ↑ 63 % C _{max} ↑ 52 % C _τ ↑ 88 % (Inhibition der CYP3A-Enzyme und P-gp) ¹ DRV ↔ AUC ↓ 6 % C _{max} ↓ 2 % C _τ ↓ 5 % RTV ↔ AUC ↑ 15 % C _{max} ↔ C _τ ↑ 19 %	Darunavir/Ritonavir erhöhte die Plasmakonzentrationen von Temsavir. Eine Dosisanpassung bei gleichzeitiger Anwendung ist für keines der Arzneimittel notwendig.
Darunavir (DRV)/Ritonavir + Etravirin	Temsavir ↑ AUC ↑ 34 % C _{max} ↑ 53 % C _τ ↑ 33 % Darunavir ↓ AUC ↓ 6 % C _{max} ↓ 5 % C _τ ↓ 12 % Ritonavir ↑ AUC ↑ 9 % C _{max} ↑ 14 % C _τ ↑ 7 % Etravirin ↔ AUC ↑ 28 % C _{max} ↑ 18 % C _τ ↑ 28 %	Die gleichzeitige Anwendung von Darunavir/Ritonavir zusammen mit Etravirin erhöhte die Plasmakonzentrationen von Temsavir. Eine Dosisanpassung bei gleichzeitiger Anwendung ist für keines der Arzneimittel notwendig.
<i>Pharmakokinetische Wirkverstärker</i>		
Cobicistat (COBI)	Temsavir ↑ AUC ↑ 93 % C _{max} ↑ 71 % C _τ ↑ 136 % (Inhibition der CYP3A-Enzyme, P-gp und/oder BCRP) ¹	Cobicistat erhöhte die Plasmakonzentrationen von Temsavir. Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Ritonavir	Temsavir ↑ AUC ↑ 45 % C _{max} ↑ 53 % C _τ ↑ 44 % (Inhibition der CYP3A-Enzyme und P-gp) ¹ RTV ↔	Ritonavir erhöhte die Plasmakonzentrationen von Temsavir. Eine Dosisanpassung ist für keines der Arzneimittel notwendig.

Rukobia 600 mg Retardtabletten

Fortsetzung Tabelle 1

Komedikation nach Anwendungsgebiet	Auswirkung auf die Konzentration von Temsavir oder des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels	Empfehlung zur Komedikation
Antivirale Wirkstoffe gegen HIV-1		
<i>Andere</i>		
Maraviroc (MVC)	Temsavir ↔ C _{max} ↑ 13 % AUC ↑ 10 % C _τ ↓ 10 % MVC ↔ AUC ↑ 25 % C _{max} ↑ 1 % C _τ ↑ 37 %	Eine Dosisanpassung ist für keines der Arzneimittel notwendig.
Raltegravir (RAL)	Temsavir ↔* RAL ↔*	Eine Dosisanpassung ist für keines der Arzneimittel notwendig.
Andere Arzneimittel		
Buprenorphin/Naloxon	Buprenorphin ↔ AUC ↑ 30 % C _{max} ↑ 24 % Norbuprenorphin ↔ AUC ↑ 39 % C _{max} ↑ 24 %	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Methadon	Methadon ↔ R-Methadon AUC ↑ 13 % C _{max} ↑ 15 % S-Methadon AUC ↑ 15 % C _{max} ↑ 15 %	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
H ₂ -Rezeptorantagonisten: Famotidin	Temsavir ↔ AUC ↑ 4 % C _{max} ↑ 1 % C _τ ↓ 10 %	Bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln zur Erhöhung des Magensaft-pHs ist keine Dosisanpassung erforderlich.
Orale Kontrazeptiva: Ethinylestradiol (EE)	EE ↑ AUC ↑ 39 % C _{max} ↑ 40 % (Inhibition der CYP-Enzyme und/oder BCRP) ¹	Die EE-Dosis sollte 30 µg täglich nicht überschreiten. Vorsicht ist geboten, insbesondere bei Patientinnen mit zusätzlichen Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse (siehe Abschnitt 4.4).
Norethindronacetat (NE)	NE ↔ AUC ↑ 8 % C _{max} ↑ 8 %	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Rifabutin	Temsavir ↓ AUC ↓ 30 % C _{max} ↓ 27 % C _τ ↓ 41 % (Induktion der CYP3A-Enzyme) ¹	Rifabutin verringerte die Plasmakonzentrationen von Temsavir. Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Rifabutin + Ritonavir	Temsavir ↑ AUC ↑ 66 % C _{max} ↑ 50 % C _τ ↑ 158 %	Die gleichzeitige Anwendung von Rifabutin zusammen mit Ritonavir erhöhte die Plasmakonzentrationen von Temsavir. Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Rifampicin	Temsavir ↓ AUC ↓ 82 % C _{max} ↓ 76 % (Induktion der CYP3A-Enzyme)	Die gleichzeitige Anwendung von Rifampicin kann zum Verlust des virologischen Ansprechens auf Fostemsavir führen, da es durch die starke CYP3A4-Induktion zu einer signifikanten Abnahme der Plasmakonzentrationen von Temsavir kommen kann. Aus diesem Grund ist die gleichzeitige Anwendung von Fostemsavir und Rifampicin kontraindiziert. Obwohl dies nicht untersucht wurde, ist auch die gleichzeitige Anwendung von Fostemsavir mit anderen starken CYP3A4-Induktoren kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle 1

Komedikation nach Anwendungsgebiet	Auswirkung auf die Konzentration von Temsavir oder des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels	Empfehlung zur Komedikation
Andere Arzneimittel		
HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren: Rosuvastatin Atorvastatin Pitavastatin Fluvastatin Simvastatin	Rosuvastatin ↑ AUC ↑ 69 % C _{max} ↑ 78 % (Inhibition von OATP1B1/3 und/oder BCRP)	Die gleichzeitige Anwendung von Fostemsavir erhöht die Plasmakonzentrationen von Rosuvastatin, da durch Temsavir OATP1B1/3 und/oder BCRP inhibiert werden. Daher sollte unter sorgfältiger Überwachung die niedrigstmögliche Initialdosis von Rosuvastatin verwendet werden. Obwohl dies nicht untersucht wurde, sollte auch bei anderen Statinen, die Substrate von OATP1B1/3 und/oder BCRP sind, die niedrigstmögliche Initialdosis angewendet werden sowie eine sorgfältige Überwachung auf HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor assoziierte Nebenwirkungen hin erfolgen.
Pravastatin	Pravastatin ↑	Obwohl dies nicht untersucht wurde werden klinisch relevante Erhöhungen der Plasmakonzentrationen von Pravastatin nicht erwartet, da es kein Substrat von BCRP ist. Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Direkt wirkende antivirale Arzneimittel gegen das Hepatitis C-Virus (HCV-DAA): Elbasvir/Grazoprevir	Grazoprevir ↑ (Inhibition von OATP1B1/3)	Diese Wechselwirkung wurde nicht untersucht. Temsavir erhöht möglicherweise die Plasmakonzentrationen von Grazoprevir in einem klinisch relevanten Ausmaß, da OATP1B1/3 durch Temsavir inhibiert wird. Die gleichzeitige Anwendung von Fostemsavir mit Elbasvir/Grazoprevir wird nicht empfohlen, da das Risiko für erhöhte ALT-Werte durch erhöhte Grazoprevir-Plasmakonzentrationen zunehmen kann.
Sofosbuvir Ledipasvir Velpatasvir Voxilaprevir Ombitasvir Paritaprevir Dasabuvir Glecaprevir Pibrentasvir Daclatasvir	HCV-DAA ↑	Obwohl dies nicht untersucht wurde, wird angenommen, dass Temsavir die Plasmakonzentrationen anderer HCV-DAA erhöht. Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.

¹ Mögliche(r) Mechanismus(men) der Arzneimittelwechselwirkungen

QT-Intervall-verlängernde Arzneimittel

Es sind keine Informationen über das Potential für eine pharmakodynamische Interaktion zwischen Fostemsavir und Arzneimitteln, die das QTc-Intervall im EKG verlängern, vorhanden. Auf Basis einer Studie an gesunden Probanden, in welcher eine suprathérapeutische Dosis von Fostemsavir das QTc-Intervall verlängerte, sollte Fostemsavir jedoch mit Vorsicht angewendet werden, wenn gleichzeitig ein Arzneimittel mit bekanntem Risiko für Torsade de Pointes angewendet wird (siehe Abschnitte 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Fostemsavir bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien mit Temsavir-Expositionen, die im Bereich therapeutischer Expositionen lagen, zeigten keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Bei trächtigen Ratten überwindet Fostemsavir und/oder seine Metaboliten die Plazentaschranke und wird/werden im ganzen fötalen Gewebe verteilt.

Aus Vorsichtsgründen sollte eine Anwendung von Rukobia während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es wird empfohlen, dass HIV-infizierte Frauen ihre Säuglinge unter keinen Umständen stillen, um die Übertragung von HIV zu vermeiden.

Es ist nicht bekannt, ob Fostemsavir/Temsavir in die Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden toxikokinetischen Daten von säugenden Ratten zeigten, dass Fostemsavir/Temsavir in die Milch übergehen (siehe Abschnitt 5.3).

Fertilität

Bisher liegen keine Daten über den Einfluss von Fostemsavir auf die männliche oder weibliche Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien lassen bei klinisch relevanten Dosen keine Auswirkungen von Fostemsavir auf die männliche oder weibliche Fertilität erkennen (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Fostemsavir hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten sollten darüber informiert werden, dass im Zusammenhang mit der Anwendung von Fostemsavir über Kopfschmerzen, Schwindel und Somnolenz berichtet wurde (siehe Abschnitt 4.8). Der klinische Zustand des Patienten und das Nebenwirkungsprofil von Fostemsavir sollten bei der Beurteilung der Fähigkeit des Patienten, ein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen, beachtet werden.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die schwerwiegendste Nebenwirkung war das Immunrekonstitutions-Syndrom (siehe Abschnitt 4.4). Die am häufigsten beobachteten therapiebedingten Nebenwirkungen waren Durchfall (24 %), Kopfschmerzen (17 %), Übelkeit (15 %), Ausschlag (12 %), Abdominalschmerz (12 %) und Erbrechen (11 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen aus klinischen Studien sind in Tabelle 2 nach Organsystem, Organklassen und absoluter Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000).

Siehe Tabelle 2 auf Seite 6

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Änderungen der Laborwerte

Nach Behandlung mit Fostemsavir wurden erhöhte Werte der Kreatin-Phosphokinase (CPK) beobachtet, die meist leicht oder moderat ausgeprägt waren. Diese Änderungen wurden selten mit Beschwerden des Muskel- und Skelettsystems assoziiert und werden als klinisch nicht relevant erachtet.

Klinisch relevante Anstiege der Kreatininwerte traten hauptsächlich bei Patienten mit identifizierbaren Risikofaktoren für eingeschränkte Nierenfunktion auf, darunter auch

Tabelle 2: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit ¹	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Immunsystems	Häufig	Inflammatorisches Immunrekonstitutions-Syndrom ² (siehe Abschnitt 4.4)
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen
	Häufig	Schwindelgefühl, Somnolenz, Dysgeusie
Herzerkrankungen	Häufig	QT-Verlängerung im Elektrokardiogramm (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Durchfall, Übelkeit, Abdominalschmerz ³ , Erbrechen
	Häufig	Dyspepsie, Flatulenz
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Anstieg der Transaminasen ⁴
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Ausschlag ⁵
	Häufig	Pruritus ⁶
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Häufig	Myalgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Fatigue
Laborwerte	Häufig	Anstieg des Kreatinin-Wertes im Blut, Anstieg der Kreatin-Phosphokinase im Blut

¹ Berechnet basierend auf Daten zur Arzneimittelsicherheit von 570 Patienten (n = 370 aus der Phase-III-Studie [BRIGHT] zu Woche 144 und n = 200 aus der Phase-IIb-Studie mit einer durchschnittlichen Dauer von 174 Wochen).

² Umfasst entzündliche Reaktion des zentralen Nervensystems bei Immunrekonstitution und inflammatorisches Immunrekonstitutions-Syndrom.

³ Umfasst Abdominalbeschwerden, Abdominalschmerzen und Oberbauchschmerzen.

⁴ Umfasst erhöhte ALT-, AST-Werte im Blut sowie Erhöhungen der Leberenzyme und Transaminasen.

⁵ Umfasst Ausschlag, erythematösen Hautausschlag, generalisierten Ausschlag, makulösen Ausschlag, makulo-papulösen Ausschlag, papulösen Ausschlag, Ausschlag mit Juckreiz und bläschenförmigen Ausschlag.

⁶ Umfasst Pruritus und generalisierten Pruritus.

vorbestehende Nierenerkrankungen in der Anamnese und/oder Begleitmedikationen, die bekanntermaßen Anstiege der Kreatininwerte verursachen. Ein kausaler Zusammenhang zwischen Fostemsavir und einer Erhöhung des Kreatininwerts im Serum wurde nicht nachgewiesen.

Asymptomatische Anstiege der Serum-Kreatininwerte, der Kreatin-Phosphokinase und der Leberenzyme waren überwiegend Grad 1 oder 2 und erforderten keine Therapieunterbrechung.

Nach Behandlung mit Fostemsavir wurden Anstiege des direkten (konjugierten) Bilirubins beobachtet. Fälle von klinischer Relevanz waren selten und nur schwer von Ereignissen interkurrierender schwerwiegender Komorbiditäten abzugrenzen, die nicht mit der Dosierung der Studienmedikation in Zusammenhang standen (z. B. Sepsis, Cholangiokarzinom oder andere Komplikationen einer viralen Hepatitis-Koinfektion). In den restlichen Fällen waren erhöhte Werte des direkten Bilirubins (ohne klinischen Ikterus) in der Regel vorübergehend, traten ohne Erhöhung der Lebertransaminasen auf und klangen bei Weiterführung der Therapie mit Fostemsavir ab.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuier-

liche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

4.9 Überdosierung

Es gibt keine spezifische Behandlung bei einer Überdosierung von Fostemsavir. Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient die jeweils geeignete unterstützende Behandlung erhalten und auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen hin überwacht werden, einschließlich der Überwachung der Vitalzeichen und des klinischen Gesundheitszustands des Patienten. Da Fostemsavir eine hohe Plasmaproteinbindung aufweist, ist es unwahrscheinlich, dass es durch Dialyse in nennenswertem Maße entfernt wird.

Das weitere Vorgehen sollte sich nach den klinischen Erfordernissen oder nach den Empfehlungen des jeweiligen nationalen Giftinformationszentrums richten, sofern vorhanden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung, andere antivirale Mittel, ATC-Code: J05AX29.

Wirkmechanismus

Fostemsavir ist ein Prodrug ohne signifikante antivirale Aktivität, das *in vivo* unter Abspaltung einer Phosphonooxymethyl-Gruppe zum aktiven Metaboliten Temsavir hydrolysiert wird (siehe Abschnitt 5.2). Temsavir bindet direkt an die gp120-Untereinheit des glykosylierten HIV-1-Hüllproteins gp160 und hemmt selektiv die Interaktion zwischen dem Virus und dem zellulären CD4⁺-Rezeptor, wodurch das Eindringen des Virus in Wirtszellen und somit deren Infektion verhindert wird.

Pharmakodynamische Wirkungen

Antivirale Aktivität in Zellkulturen

Temsavir zeigte eine variable Aktivität gegenüber HIV-1-Subtypen. IC₅₀-Werte für Temsavir reichten von 0,01 bis > 2000 nM gegen klinische Isolate der Subtypen A, B, B', C, D, F, G und CRF01_AE in PBMCs. Temsavir zeigte keine Wirksamkeit gegen HIV-2. Durch das häufige Auftreten der Polymorphismen S375H (98 %) und S375M/M426L/M434I (100 %) ist Temsavir nicht wirksam bei Gruppe-O und Gruppe-N (siehe Abschnitt 4.4).

Gegen eine Serie von 1337 klinischen Isolaten betrug im PhenoSense Entry-Test der mittlere IC₅₀-Wert 1,73 nM (Bereich 0,018 bis > 5000 nM). Die untersuchten Isolate beinhalteten den Subtyp B (n = 881), C (n = 156), F1 (n = 48), A (n = 43), BF1 (n = 29), BF (n = 19), A1 (n = 17) und CRF01_AE (n = 5). Der Subtyp CRF01_AE wurde mit höheren IC₅₀-Werten assoziiert (5/5 Isolate mit einem IC₅₀-Wert für Temsavir > 100 nM). CRF01_AE wird aufgrund der verfügbaren Daten und des Vorliegens von Polymorphismen an den Positionen S375H und M475I als natürlich resistent gegen Temsavir eingestuft (siehe unten).

Antivirale Aktivität in Kombination mit anderen antiviralen Wirkstoffen

Bei *In-vitro*-Untersuchungen mit Temsavir wurden keine antagonistischen Effekte gegenüber Abacavir, Didanosin, Emtricitabin, Lamivudin, Stavudin, Tenofoviridisoproxil, Zidovudin, Efavirenz, Nevirapin, Atazanavir, Indinavir, Lopinavir, Ritonavir, Saquinavir, Enfuvirtid, Maraviroc, Ibalizumab, Delavirdin, Rilpivirin, Darunavir, Dolutegravir oder Raltegravir beobachtet. Außerdem haben antivirale Wirkstoffe ohne inhärente Aktivität gegen HIV (Entecavir, Ribavirin) keinen erkennbaren Einfluss auf die Wirksamkeit von Temsavir.

Resistenz *in vitro*

Die serielle Passage der Laborstämme LAI, NL₄₋₃ oder Bal resultierte bei steigenden Konzentrationen von Temsavir (TMR) über 14 bis 49 Tage in gp120-Substitutionen an den Positionen L116, A204, M426, M434 und M475. Die Phänotypen der rekombinanten LAI-Viren, die TMR-selektierte Substitutionen enthielten, wurden untersucht. Zusätzlich wurden die Phänotypen der Viren mit Substitutionen an der Position S375 ausgewertet, die aus klinischen Studien mit Fostemsavir bei vorbehandelten Patienten identifiziert

wurden. Die als klinisch relevant erachteten Phänotypen sind im Folgenden aufgelistet.

Siehe Tabelle 3

Temsavir behält seine Aktivität gegen aus dem Labor stammende, CD4⁺-unabhängige Viren bei.

Kreuzresistenz

Es gab keine Hinweise auf eine Kreuzresistenz gegen andere antiretrovirale Therapien (ARTs). Temsavir behält die Wirksamkeit gegen Viren mit Resistenzen gegenüber dem INSTI Raltegravir, dem NNRTI Rilpivirin, den NRTIs Abacavir, Lamivudin, Tenofovir, Zidovudin, den PIs Atazanavir und Darunavir und dem gp41-Fusionsinhibitor Enfuvirtid, bei.

Einige CCR5-trope, gegen Maraviroc resistente Viren wiesen eine verminderte Empfindlichkeit gegenüber Temsavir auf. Sowohl der gegen CD4⁺-gerichtete Post-Attachment-Inhibitor Ibalizumab als auch der gegen gp120-gerichtete Pre-Attachment-Inhibitor Fostemsavir entwickeln Resistenz-assoziierte Mutationen in der gp120-Domäne. Bei klinischen Isolaten behielten fünf von sieben Viren mit einer Resistenz gegenüber Ibalizumab die Empfindlichkeit gegenüber Temsavir bei, während die anderen zwei Viren eine verminderte Empfindlichkeit sowohl gegenüber Temsavir (> 1400-fach verminderte Empfindlichkeit) als auch gegen Ibalizumab aufwiesen.

Außerdem hielten Maraviroc, Ibalizumab und Enfuvirtid ihre Wirksamkeit bei zielgerichteten Mutanten mit verminderter Empfindlichkeit gegenüber Temsavir oder bei klinischen Isolaten mit Envelopproteinen, die eine reduzierte Baseline-Empfindlichkeit gegen Temsavir aufwiesen und die Substitutionen S375H, M426L oder M426L plus M475I enthielten, aufrecht.

Virologisches Ansprechen zu Tag 8 nach Genotyp und Phänotyp in der BRIGHTE-Studie

Der Effekt von gp120-Resistenz-assoziierten Polymorphismen (RAPs) auf das Ansprechen einer funktionellen Fostemsavir-Monotherapie zu Tag 8 wurde in der Phase-III-Studie (BRIGHTE [205888]) mit stark vorbehandelten erwachsenen Patienten bewertet. Das Vorliegen von gp120-RAPs an den Schlüsselpositionen S375, M426, M434 oder M475 wurde im Vergleich zu Patienten, die keine Veränderung an diesen Regionen aufwiesen, mit einem insgesamt geringeren Rückgang der HIV-1-RNA und einer geringeren Anzahl an Patienten mit einer Reduktion der Viruslast von > 0,5 log₁₀ Kopien/ml HIV-1-RNA, assoziiert (Tabelle 4).

Der Fold-Change der klinischen Isolate hinsichtlich der Empfindlichkeit gegen Temsavir war beim Screening äußerst variabel und reichte von 0,06 bis 6651. Die Auswirkung des Fostemsavir-Phänotyps zu Baseline auf das virologische Ansprechen (Abnahme von > 0,5 log₁₀) wurde in der ITT-E-Population zu Tag 8 bewertet (Tabelle 5). Obwohl es einen Trend für ein vermindertes klinisches Ansprechen bei höheren TMR IC₅₀-Werten zu geben scheint, kann jedoch diese Baseline-Variable nicht zuverlässig die Wirksamkeitsergebnisse in der Zielpopulation vorhersagen.

Siehe Tabelle 4 und Tabelle 5 (Seite 8)

Tabelle 3: Phänotypen rekombinanter LAI-Viren mit klinisch relevanten gp120-Substitutionen

Substitutionen	Fold-Change vs Wildtyp EC ₅₀	Häufigkeit in der 2018 LANL Datenbank %
Wildtyp	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

Hinweis: Der Phänotyp der Substitutionen an den Positionen L116 und A204 wurde in der Tabelle nicht berücksichtigt, da diese als klinisch nicht relevant erachtet werden.

Tabelle 4: Virologisches Ansprechen zu Tag 8 (randomisierte Kohorte) bei Vorliegen von p120-Resistenz-assoziierten Polymorphismen (RAPs) zu Studienbeginn – ITT-E Population

	n	Randomisierte Kohorte FTR 600 mg BID (N = 203) n (%)			
		Ansprechen nach Kategorie ^a			Fehlend ^b
		> 1,0 log ₁₀	> 0,5 bis ≤ 1,0 log ₁₀	≤ 0,5 log ₁₀	
n	203	93	38	64	8
Sequenziert	194				
Keine gp120-RAPs (an vordefinierten Positionen)	106	54 (51)	25 (24)	24 (23)	3 (3)
Vordefinierte gp120-RAPs (S375H/I/M/N/T, M426L, M434I, M475I)	88	36 (41)	12 (14)	37 (42)	3 (3)
S375					
S375H/I/M/N/T	64	29 (45)	9 (14)	23 (36)	3 (5)
S375H	1	0	0	1 (100)	0
S375M	5	1 (20)	0	4 (80)	0
S375N	22	10 (45)	3 (14)	8 (36)	1 (5)
M426L	22	7 (32)	3 (14)	12 (55)	0
M434I	9	5 (56)	0	4 (44)	0
M475I	1	0	0	1 (100)	0
1 gp120-RAP	80	31 (39)	12 (15)	34 (43)	3 (4)
2 gp120-RAPs	8	5 (63)	0	3 (38)	0

- a. Änderung der HIV-1-RNA (log₁₀ Kopien/ml) von Tag 1 bis Tag 8, n (%)
- b. Patienten, die aufgrund fehlender HIV-1-RNA zu Tag 1 oder Tag 8 nicht in das Tag 8-Ansprechen einbezogen wurden, n (%)

Hinweis: S375Y wurde nicht in die Liste der Substitutionen eingeschlossen, die für die Auswertung in der Phase-III-Studie vordefiniert wurden, obwohl es nachträglich als neuartiger Polymorphismus identifiziert wurde und *in vitro* eine substantielle Verringerung der TMR-Empfindlichkeit bei einer LAI-Envelope-Mutante zeigte.

RAPs = Resistenz-assoziierte Polymorphismen

Rukobia 600 mg Retardtabletten



Antivirale Aktivität gegen den Subtyp AE
Innerhalb der HIV-1-Gruppe M zeigte Temsavir eine erheblich beeinträchtigte antivirale Aktivität gegen Isolate der Subtypen AE. Die Anwendung von Rukobia wird nicht zur Behandlung von Infektionen, die durch Stämme der HIV-1-Gruppe M mit dem Subtyp CRF01_AE verursacht wurden, empfohlen. Die Genotypisierung des Virus vom Subtyp AE identifizierte Polymorphismen an den Aminosäure-Positionen S375H und M475I in der gp120-Domäne, die mit einer verminderten Empfindlichkeit gegenüber Fostemsavir assoziiert wurde. Der Subtyp AE ist ein in Südostasien vorherrschender Subtyp, ist jedoch anderswo nicht häufig zu finden.

Beim Screening hatten zwei Patienten in der randomisierten Kohorte den Subtyp AE-Virus. Ein Patient (EC₅₀ Fold-Change > 4747-fach und gp120-Substitutionen an den Positionen S375H und M475I zu Studienbeginn) zeigte zu Tag 8 kein Ansprechen auf Fostemsavir. Der zweite Patient (EC₅₀ Fold-Change 298-fach und gp120-Substitution an der Position S375N zu Studienbeginn) erhielt während der funktionellen Monotherapie Placebo. Beide Patienten wiesen eine HIV-RNA von < 40 Kopien/ml zu Woche 96 auf, während sie Fostemsavir plus OBТ erhielten, das Dolutegravir beinhaltet.

Auftreten von Resistenzen in vivo
Der Anteil der Patienten, bei denen in der randomisierten Kohorte bis zur Woche 96-Analyse ein virologisches Versagen auftrat, betrug 25 % (69/272) (Tabelle 6). Insgesamt hatten in der randomisierten Kohorte 50 % (26/52) der Viren von auswertbaren Patienten mit virologischem Versagen behandlungsbedingte genotypische gp120-Substitutionen an 4 Schlüsselstellen (S375, M426, M434 und M475) entwickelt.

Bei den Isolaten von randomisierten auswertbaren Patienten mit aufgetretenen gp120-Substitutionen an den Positionen 375, 426, 434 oder 475 (n = 26) war der mediane EC₅₀-Fold-Change von Temsavir zum Zeitpunkt des Versagens 1755-fach verglichen mit dem 3-Fachen für Isolate ohne aufgetretene gp120-Substitutionen an diesen Positionen (n = 26).

Von den 25 auswertbaren Patienten in der randomisierten Kohorte mit virologischem Versagen und den unter der Behandlung entstandenen gp120-Substitutionen S375N, M426L und (mit einer geringeren Häufigkeit) S375H/M, M434I und M475I hatten 88 % (22/25) eine IC₅₀-FC-Ratio > 3-fach von Temsavir (FC-Ratio ist IC₅₀-FC von Temsavir unter Behandlung verglichen zu Studienbeginn).

In der randomisierten Kohorte insgesamt 21/69 (30 %) der Virusisolate von Patienten mit virologischem Versagen eine genotypische oder phänotypische Resistenz gegenüber mindestens einem Arzneimittel in der OBТ beim Screening und bei 48 % (31/64) der virologischen Versager mit Post-Baseline-Daten zeigten die Virusisolate entstandene Resistenzen gegenüber mindestens einem Arzneimittel in der OBТ.

In der nicht-randomisierten Kohorte wurde bei 51 % (50/99) bis zur Woche 96 ein vi-

rologisches Versagen beobachtet (Tabelle 6). Während der Anteil der Viren mit gp120-Resistenz-assoziierten Substitutionen beim Screening zwischen den Patienten in den randomisierten und nicht-randomisierten Kohorten ähnlichen waren, war der Anteil der Virusisolate mit unter der Behandlung entstandenen gp120-Resistenz-assoziierten Substitutionen zum Zeitpunkt des Versagens unter den nicht-randomisierten Patienten höher (75 % vs. 50 %). Der mediane EC₅₀-Fold-Change von Temsavir zum Zeitpunkt des Versagens bei den nicht-randomisierten evaluierbaren Patientenisolaten mit aufgetretenen Substitutionen an den Positionen 375, 426, 434 oder 475 (n = 33) war 4.216-fach verglichen mit dem 402-Fachen für Isolate ohne Substitutionen an diesen Positionen (n = 11).

Von den 32 auswertbaren Patienten in der nicht-randomisierten Kohorte mit virologischem Versagen und unter der Behandlung

entstandenen Substitutionen S375N, M426L und (mit einer geringeren Häufigkeit) S375H/M, M434I und M475I hatten 91 % (29/32) eine IC₅₀-FC-Ratio > 3-fach von Temsavir.

In der nicht-randomisierten Kohorte zeigten insgesamt 45/50 (90 %) der Viren aus Patienten mit virologischem Versagen eine genotypische oder phänotypische Resistenz gegenüber mindestens einem Arzneimittel in der OBТ beim Screening und bei 55 % (27/49) der virologischen Versager mit Post-Baseline-Daten zeigten die Virusisolate entstandene Resistenzen gegenüber mindestens einem Arzneimittel in der OBТ.

Siehe Tabelle 6

Effekte auf das Elektrokardiogramm

In einer randomisierten, Placebo- und aktiv kontrollierten, doppelblinden gründlichen QT-Studie im Cross-Over-Design erhielten

Tabelle 5: Virologisches Ansprechen zu Tag 8 (randomisierte Kohorte) nach Phänotyp zu Studienbeginn – ITT-E-Population

Baseline IC ₅₀ -Fold-Change-Kategorie von Temsavir	Virologisches Ansprechen zu Tag 8 (Abnahme der HIV-1-RNA > 0,5 log ₁₀ von Tag 1 bis Tag 8) n = 203
IC ₅₀ -FC-Wert nicht angegeben	5/9 (56 %)
0–3	96/138 (70 %)
> 3–10	11/13 (85 %)
> 10–200	12/23 (52 %)
> 200	7/20 (35 %)

Tabelle 6: Virologisches Versagen in der BRIGHTE-Studie

	Randomisierte Kohorte Gesamt	Nicht-randomisierte Kohorte Gesamt
Virologisches Versagen (Anzahl)	69/272 (25 %)	50/99 (51 %)
Virologische Versagen mit vorhandenen gp120-Daten zu Studienbeginn	68/272 (25 %)	48/99 (48 %)
Mit EN-RAPs zu Baseline	42/68 (62 %)	26/48 (54 %)
Virologische Versagen mit gp120-Data (nach Studienbeginn)	52	44
Mit irgendeiner aufgetretenen EN-RAS ^a	26/52 (50 %)	33/44 (75 %)
Mit aufgetretener 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 %)
Mit EN-RAS und mit Temsavir IC ₅₀ -Fold-Change-Ratio > 3-fach ^{b,c}	22/52 (42 %)	29/44 (66 %)
Ohne EN-RAS und mit Temsavir IC ₅₀ -Fold-Change-Ratio > 3-fach ^c	3/52 (6 %)	2/44 (5 %)

EN-RAPs = Envelope-Resistenz-assoziierte Polymorphismen; EN-RAS = Envelope-Resistenz-assoziierte Substitutionen.

a. Substitutionen an den Positionen: S375, M426, M434 und M475.

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

c. IC₅₀-Fold-Change-Ratio von Temsavir > 3-fach liegt außerhalb der üblichen beobachteten Schwankungen im PhenoSense-Entry-Test.

Rukobia 600 mg Retardtabletten

60 gesunde Studienteilnehmer in randomisierter Reihenfolge entweder Placebo, Fostemsavir 1200 mg einmal täglich, Fostemsavir 2400 mg zweimal täglich oder Moxifloxacin 400 mg (aktive Kontrolle) zum Einnehmen. Eine Einnahme von 1200 mg Fostemsavir einmal täglich hatte keine klinisch bedeutsamen Auswirkungen auf das QTc-Intervall, da die maximale mittlere zeitangepasste (2-seitiges, oberes Konfidenzintervall von 90 %) und Placebo-adjustierte QTc-Änderung gegenüber Baseline 4,3 (6,3) Millisekunden betrug (gemäß der Fridericia-Formel, QTcF); sie lag damit unter dem klinisch relevanten Schwellenwert von 10 Millisekunden. Eine Einnahme von Fostemsavir von 2400 mg zweimal täglich über 7 Tage wurde jedoch mit einer klinisch bedeutsamen Verlängerung des QTc-Intervalls assoziiert, da die maximale mittlere zeitangepasste (2-seitiges, oberes Konfidenzintervall von 90 %) und Placebo-adjustierte Änderung des QTcF-Intervalls gegenüber Baseline 11,2 (13,3) Millisekunden betrug. Eine Einnahme von Fostemsavir 600 mg zweimal täglich im Steady-State führte zu einer mittleren T_{em}savir-C_{max}, die etwa 4,2-mal niedriger war als die T_{em}savir-Konzentration, für die eine Verlängerung des QTcF-Intervalls um 10 Millisekunden prognostiziert wurde (siehe Abschnitt 4.4).

Klinische Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von Fostemsavir bei HIV-infizierten, stark vorbehandelten erwachsenen Patienten wurde anhand der Daten aus einer teilweise randomisierten, internationalen, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie BRIGHTE (205888) ermittelt, die mit 371 stark vorbehandelten Patienten mit HIV-1-Infektion und Resistenz gegenüber mehreren Arzneimittelklassen durchgeführt wurde. Alle Patienten mussten bei Baseline eine Viruslast von ≥ 400 Kopien/ml aufweisen und ≤ 2 verbleibende Klassen antiretroviraler Arzneimittel (ART) aufgrund von Resistenzen, Unverträglichkeiten, Kontraindikationen oder anderer Sicherheitsbedenken zur Verfügung haben.

Beim Screening standen den Patienten der randomisierten Kohorte mindestens ein, jedoch höchstens zwei vollständig aktive und verfügbare ARTs zur Verfügung, die als Teil einer wirksamen Hintergrundtherapie kombiniert werden konnten. Zusätzlich zu ihrem aktuellen, versagenden Regime erhielten die 272 Patienten verblindet entweder zweimal täglich 600 mg Fostemsavir (n = 203) oder Placebo (n = 69) als 8-tägige funktionelle Monotherapie. Nach Tag 8 erhielten die randomisierten Patienten im offenen Design zweimal täglich 600 mg Fostemsavir plus eine optimierte Hintergrundtherapie (OBT). Die randomisierte Kohorte diente als primärer Nachweis der Wirksamkeit von Fostemsavir.

In der nicht randomisierten Kohorte wurden 99 Patienten, denen beim Screening keine vollständig aktiven, zugelassenen ARTs zur Verfügung standen, ab Tag 1 im offenen Design mit Fostemsavir 600 mg zweimal täglich plus OBT behandelt. Die Anwendung von Prüfpräparaten als Bestandteil der OBT war erlaubt.

Siehe Tabelle 7

Die Analyse zum primären Endpunkt zeigte basierend auf der adjustierten mittleren Abnahme der HIV-1-RNA zwischen Tag 1 und Tag 8 in der randomisierten Kohorte die Überlegenheit von Fostemsavir gegenüber Placebo (Abnahme um 0,79 bzw. 0,17 log₁₀

Kopien/ml; p < 0,0001, Intent-To-Treat-Exposed [ITT-E]-Population).

Siehe Tabelle 8

Zu Tag 8 wurde bei 65 % (131/203) bzw. 46 % (93/203) der Patienten in der Fostemsavir-Gruppe eine Abnahme der Viruslast

Tabelle 7: Zusammenfassung der Demographie- und Baseline-Charakteristika in der BRIGHTE-Studie-ITT-E-Population

	Randomisierte Kohorte			Nicht-randomisierte Kohorte FTR 600 mg BID (N = 99)	GESAMT (N = 371)
	Placebo ^a (N = 69)	FTR 600 mg BID (N = 203)	Gesamt (N = 272)		
Geschlecht, n (%)					
Männlich	57 (83)	143 (70)	200 (74)	89 (90)	289 (78)
Alter (Jahre^b)					
Median	45,0	48,0	48,0	50,0	49,0
≥ 65 , n (%)	1 (1)	9 (4)	10 (4)	2 (2)	12 (3)
Ethnische Zugehörigkeit, n (%)					
Kaukasische Abstammung	48 (70)	137 (67)	185 (68)	74 (75)	259 (70)
Ausgangswert der HIV-1-RNA (log₁₀ Kopien/ml)					
Median	4,6	4,7	4,7	4,3	4,6
Ausgangswert CD4⁺-Zellzahl (Zellen/mm³)					
Median	100,0	99,0	99,5	41,0	80,0
Ausgangswert der CD4⁺-Zellzahl (Zellen/mm³), n (%)					
< 20	17 (25)	55 (27)	72 (26)	40 (40)	112 (30)
< 200	49 (71)	150 (73)	199 (72)	79 (79)	278 (75)
AIDS-Vorgeschichte, n (%)^c					
Ja	61 (88)	170 (84)	231 (85)	89 (90)	320 (86)
Anzahl Jahre unter HIV-Behandlung, n (%)					
> 15	40 (58)	142 (69)	182 (67)	80 (81)	262 (70)
Anzahl vorangegangener ART-Regime (einschließlich aktuelles versagendes Regime) n (%)					
5 oder mehr	57 (83)	169 (83)	226 (83)	90 (91)	316 (85)
Anzahl vollständig aktiver Wirkstoffe in der ursprünglichen 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)
Anzahl mit Hepatitis B- und/oder C-Koinfektion in der Vorgeschichte					
n (%)	6 (9)	15 (7)	21 (8)	8 (9)	29 (8)

- a. Patienten, die zur Placebo-Gruppe randomisiert wurden, erhielten während der Open-Label-Phase 600 mg Fostemsavir BID.
- b. Alter wird berechnet, wenn das vollständige Geburtsdatum nicht zur Verfügung gestellt wurde.
- c. AIDS-Vorgeschichte = Ja, wenn ein Patient einen CD4⁺-Nadir von < 200 Zellen/mm³ hat oder wenn die Antwort im CRF (Erkrankungen in der Vorgeschichte) auf die Frage „Hat der Patient AIDS?“ ja ist.
- d. N = 15 (15 %) erhielten Ibalizumab; dies war eine Prüfsubstanz zu Beginn der BRIGHTE-Studie

Tabelle 8: Änderung der HIV-1-RNA-Last in Log₁₀ (Kopien/ml) im Plasma zwischen Tag 1 und Tag 8 (randomisierte Kohorte) in der BRIGHTE-Studie – ITT-E-Population

Randomisierte Behandlung	n	Adjustierter Mittelwert ^a (95 %-KI)	Differenz ^b (95 %-KI)	p-Wert ^c
Placebo	69	-0,166 (-0,326; -0,007)	-	-
Fostemsavir 600 mg zweimal täglich	201 ^d	-0,791 (-0,885; -0,698)	-0,625 (-0,810; -0,441)	< 0,0001

- a. Mittelwert adjustiert nach log₁₀ HIV-1-RNA zu Tag 1.
- b. Differenz: Fostemsavir – Placebo.
- c. Mittelwert der Viruslastveränderung gegenüber Baseline (Fostemsavir = Placebo). Hinweis: p-Wert von Levene-Varianzhomogenitätstest 0,2082.
- d. Zwei Patienten (beide im Fostemsavir-Arm), von denen keine HIV-1-RNA-Werte zu Tag 1 vorlagen, wurden nicht in die Analyse eingeschlossen.

gegenüber Baseline von $> 0,5 \log_{10}$ Kopien/ml bzw. $> 1 \log_{10}$ Kopien/ml erzielt, verglichen mit 19 % (13/69) und 10 % (7/69) in der Placebogruppe.

In der Subgruppenanalyse erreichten mit Fostemsavir behandelte randomisierte Patienten mit einer HIV-1-RNA > 1000 Kopien/ml bei Baseline eine mediane Abnahme der Viruslast von $1,02 \log_{10}$ Kopien/ml zu Tag 8, verglichen mit $0,00 \log_{10}$ Kopien/ml bei Patienten, die verblindet Placebo erhielten.

Die mediane Änderung der HIV-1-RNA (in \log_{10} Kopien/ml) zwischen Tag 1 und Tag 8 der funktionale FTR-Monotherapie war bei Patienten mit dem Virus des Subtyps B und Nicht-B (F1, BF1 und C) ähnlich. Bei den Subtypen A1 (n = 2) und AE (n = 1) wurde ein vermindertes medianes Ansprechen zu Tag 8 beobachtet; der Stichprobenumfang war jedoch begrenzt.

Siehe Tabelle 9

Die virologischen Ergebnisse der ITT-E-Snapshot-Analyse zu den Wochen 24, 48 und 96 sind in Tabelle 10 und 11 für die randomisierte bzw. nicht-randomisierte Kohorte aufgeführt.

Siehe Tabelle 10

In der randomisierten Kohorte wurde eine Viruslast von < 200 HIV-1-RNA-Kopien/ml zu Woche 24, 48 und 96 bei 68 %, 69 % bzw. 64 % der Patienten erreicht. Zu diesen Zeitpunkten betrug der Anteil der Patienten mit einer Viruslast von < 400 HIV-1-RNA-Kopien/ml 75 %, 70 % bzw. 64 % (ITT-E, Snapshot-Algorithmus). Die mittleren Veränderungen der CD4⁺-Zellzahl gegenüber Baseline nahmen im Zeitverlauf zu (90 Zellen/mm³ zu Woche 24, 139 Zellen/mm³ zu Woche 48 und 205 Zellen/mm³ zu Woche 96). Basierend auf einer Subanalyse in der randomisierten Kohorte wiesen die Patienten mit den niedrigsten CD4⁺-Zellzahlen zu Studienbeginn (< 20 Zellen/mm³) einen ähnlichen Anstieg der CD4⁺-Zahlen auf wie Patienten mit höherer CD4⁺-Zellzahl zu Studienbeginn (> 50 , > 100 , > 200 Zellen/mm³).

Siehe Tabelle 11 auf Seite 12

In der nicht-randomisierten Kohorte (Patienten, denen beim Screening keine vollständig aktiven, zugelassenen ARTs zur Verfügung standen) war der Anteil der Patienten mit HIV-1-RNA < 200 Kopien/ml 42 %, 43 % bzw. 39 % und der Anteil der Patienten mit HIV-1-RNA < 400 Kopien/ml war 44 %, 44 % bzw. 40 %, zu Woche 24, 48 bzw. 96 (ITT-E, Snapshot-Algorithmus). Die mittleren Veränderungen der CD4⁺-Zellzahl gegenüber Baseline nahmen im Zeitverlauf zu: 41 Zellen/mm³ zu Woche 24, 64 Zellen/mm³ zu Woche 48 und 119 Zellen/mm³ zu Woche 96.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Rukobia eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei HIV-Infektion gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Temsavir nach der Einnahme von Fostemsavir ist bei gesunden

Tabelle 9: Änderung der HIV-1-RNA-Last in \log_{10} (Kopien/ml) zwischen Tag 1 und Tag 8 nach HIV-Subtyp zu Studienbeginn

Randomisierte Kohorte FTR 600 mg BID (N = 203)								
Änderung der Plasma HIV-1-RNA-Last in \log_{10} (Kopien/ml) zwischen Tag 1 und Tag 8								
HIV-Subtyp zu Studienbeginn	n	Durchschnitt	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
Andere ^b	7	-0,787	1,0674	-1,082	-1,529	-0,034	-2,11	1,16

Hinweis: FTR-Monotherapie bezieht sich auf eine funktionelle Monotherapie, bei der FTR zusätzlich zu einer versagenden AR-Therapie gegeben wird.

a Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten zu Tag 1 und Tag 8

b Sonstiges beinhaltet (n): Nicht analysierbar/Nicht berichtet (1), G (2); Rekombinantes Virus/Mischungen (4).

Tabelle 10: Virologische Ergebnisse (HIV-1-RNA < 40 Kopien/ml) zu Woche 24, 48 und 96 mit Fostemsavir (600 mg zweimal täglich) plus optimierte Hintergrundtherapie (randomisierte Kohorte) in der Studie BRIGHTE (ITT-E-Population, Snapshot-Algorithmus)

	Fostemsavir 600 mg zweimal täglich		
	Woche 24 (N = 272)	Woche 48 (N = 272)	Woche 96 (N = 272)
HIV-1-RNA < 40 Kopien/ml	53 %	54 %	60 %
HIV-1-RNA ≥ 40 Kopien/ml	40 %	38 %	30 %
Daten im Untersuchungszeitraum nicht < 40 Kopien/ml	32 %	26 %	12 %
Abbruch wegen fehlender Wirksamkeit	< 1 %	2 %	4 %
Abbruch aus anderen Gründen ohne Suppression	1 %	3 %	6 %
Wechsel des ART-Regimes	6 %	7 %	8 %
Keine virologischen Daten	7 %	8 %	10 %
Gründe			
Studien-/Behandlungsabbruch aufgrund von unerwünschtem Ereignis oder Tod	4 %	5 %	6 %
Studien-/Behandlungsabbruch aus anderen Gründen	2 %	3 %	3 %
Fehlende Daten im Untersuchungszeitraum, aber weiterhin in Studie	1 %	< 1 %	2 %
HIV-1-RNA < 40 Kopien/ml nach Kovariablen zu Studienbeginn n/N (%)			
Ausgangswert Viruslast im Plasma (Kopien/ml)			
< 100.000	116/192 (60 %)	118/192 (61 %)	124/192 (65 %)
≥ 100.000	28/80 (35 %)	28/80 (35 %)	39/80 (49 %)
Ausgangswert der CD4⁺-Zellzahl (Zellen/mm³)			
< 20	23/72 (32 %)	25/72 (35 %)	33/72 (46 %)
20 bis < 50	12/25 (48 %)	12/25 (48 %)	14/25 (56 %)
50 bis < 200	59/102 (58 %)	59/102 (58 %)	62/102 (61 %)
≥ 200	50/73 (68 %)	50/73 (68 %)	54/73 (74 %)

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 11

Fortsetzung Tabelle 10

	Fostemsavir 600 mg zweimal täglich		
	Woche 24 (N = 272)	Woche 48 (N = 272)	Woche 96 (N = 272)
Anzahl Klassen vollständig aktiver und verfügbarer antiretroviraler Arzneimittel in ursprünglicher 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 %)
Ansprechen auf DTG als Bestandteil der OBT			
DTG	129/229 (56 %)	127/229 (55 %)	146/229 (64 %)
DTG (einmal täglich)	35/58 (60 %)	34/58 (59 %)	40/58 (69 %)
DTG (zweimal täglich)	94/171 (55 %)	93/171 (54 %)	106/171 (62 %)
Kein DTG	15/43 (35 %)	19/43 (44 %)	17/43 (40 %)
Ansprechen auf DTG und DRV als Bestandteil der OBT			
DTG und DRV	68/117 (58 %)	60/117 (51 %)	75/117 (64 %)
Mit DTG, ohne DRV	61/112 (54 %)	67/112 (60 %)	71/112 (63 %)
Ohne DTG, mit DRV	5/17 (29 %)	8/17 (47 %)	8/17 (47 %)
Ohne DTG, ohne DRV	10/26 (38 %)	11/26 (42 %)	9/26 (35 %)
Geschlecht			
Männlich	104/200 (52 %)	102/200 (51 %)	118/200 (59 %)
Weiblich	40/72 (56 %)	44/72 (61 %)	45/72 (63 %)
Ethnische Zugehörigkeit			
Kaukasische Abstammung	90/185 (49 %)	92/185 (50 %)	103/185 (56 %)
Afrikanische / Afroamerikanische Abstammung/Andere	54/87 (62 %)	54/87 (62 %)	60/87 (69 %)
Alter (Jahre)			
< 50	81/162 (50 %)	81/162 (50 %)	96/162 (59 %)
≥ 50	63/110 (57 %)	65/110 (59 %)	67/110 (61 %)

N = Anzahl Patienten in der randomisierten Kohorte.

OBT = Optimierte Hintergrundtherapie; DRV = Darunavir; DTG = Dolutegravir

* Einschließlich Patienten, die nie eine OBT begonnen haben, fälschlicherweise der randomisierten Kohorte zugewiesen wurden oder beim Screening zwar ein oder mehrere aktive ART-Wirkstoffe verfügbar hatten, diese aber nicht im Rahmen der initialen OBT anwendeten.

Probanden und bei HIV-1-infizierten Teilnehmern ähnlich. Die Variabilität zwischen HIV-1-infizierten Studienteilnehmern (% VK) bezüglich der Plasma- C_{max} und AUC von Temsavir lag zwischen 20,5 bis 63 % und C_r zwischen 20 bis 165 %. Die Variabilität der oralen Clearance und des oralen zentralen Distributionsvolumen wurde geschätzt anhand von populationspharmakokinetischen Analysen ausgewählter Phase-I-Studien mit gesunden Probanden bzw. von HIV-1-infizierten Patienten und betrug 43 % bzw. 48 %.

Resorption

Fostemsavir ist ein Prodrug, das an der luminalen Oberfläche des Dünndarms durch alkalische Phosphatase zu Temsavir verstoffwechselt wird und im Allgemeinen nach oraler Aufnahme im Plasma nicht nachweisbar ist. Der aktive Metabolit Temsavir wird gut resorbiert; die mediane Zeit bis zu maximalen Plasmakonzentrationen (T_{max}) liegt bei 2 Stunden nach Einnahme (nüchtern). Temsavir wird im Dünndarm sowie im Caecum/proximalen Colon ascendens resorbiert.

Die pharmakokinetischen Parameter nach mehreren oralen Dosen Fostemsavir 600 mg zweimal täglich bei HIV-1-infizierten, erwachsenen Studienteilnehmern sind in Tabelle 12 aufgeführt.

Siehe Tabelle 12 auf Seite 12

Die absolute Bioverfügbarkeit von Temsavir nach oraler Gabe einer Einzeldosis von 600 mg Fostemsavir betrug 26,9 %.

Auswirkung von Nahrung

Die Bioverfügbarkeit (AUC) von Temsavir wurde durch eine Standardmahlzeit (ca. 423 kcal, 36 % Fett) nicht beeinflusst, stieg aber mit einer fettreichen Mahlzeit (ca. 985 kcal, 60 % Fett) um 81 % an; dies wird als klinisch nicht relevant erachtet. Unabhängig vom Kalorien- und Fettgehalt hatte Nahrung keinen Einfluss auf die C_{max} von Temsavir im Plasma.

Verteilung

Basierend auf *In-vivo*-Daten wird Temsavir zu etwa 88 % an menschliche Plasmaproteine gebunden. Humanes Serum-Albumin ist der wichtigste Faktor für eine Plasmaproteinbindung von Temsavir beim Men-

sch. Nach intravenöser Anwendung wird das Verteilungsvolumen von Temsavir im Steady State (V_{ss}) auf 29,5 l geschätzt. Das Blut-zu-Plasma-Gesamtverhältnis der C_{max} unter Radiokarbonmarkierung betrug ungefähr 0,74, was auf eine minimale Bindung von Temsavir oder seinen Metaboliten an Erythrozyten schließen lässt. Die freie Fraktion von Temsavir im Plasma betrug bei gesunden Studienteilnehmern ungefähr 12 bis 18 %, bei Teilnehmern mit schwerer Leberfunktionsstörung 23 %, bei Teilnehmern mit schwerer Nierenfunktionsstörung 19 % und bei HIV-1-infizierten Patienten 12 %.

Biotransformation

In vivo wird Temsavir in erster Linie über Esterasehydrolyse (36,1 % der verabreichten Dosis) und sekundär über CYP3A4-vermittelte oxidative Wege (21,2 % der verabreichten Dosis) verstoffwechselt. Weitere, nicht über CYP3A4 vermittelte Metaboliten machen 7,2 % der verabreichten Dosis aus. Glucuronisierung ist ein untergeordneter Stoffwechselweg (< 1 % der verabreichten Dosis).

Temsavir wird umfassend verstoffwechselt unter Berücksichtigung der Tatsache, dass sich nur 3 % der eingenommenen Dosis im menschlichen Urin und Fäzes wiederfinden. Temsavir wird vorrangig in zwei zirkulierende inaktive Metaboliten biotransformiert, nämlich BMS-646915 (ein Hydrolyseprodukt) und BMS-930644 (ein N-Dealkylierungsprodukt).

Wechselwirkungen

Basierend auf *in-vitro* und klinischen Daten zur Arzneimittelwechselwirkung werden keine signifikanten Wechselwirkungen erwartet, wenn Fostemsavir gleichzeitig mit Substraten der CYPs, Uridindiphosphat Glucuronosyltransferasen (UGTs), P-gp, Multidrug-Resistance-Protein (MRP)2, Gallensäure-Exportpumpe (BSEP), Natriumtaurocholat transportierendem Polypeptid (NTCP), OAT1, OAT3, organischen Kationen Transportern (OCT)1 und OCT2 eingenommen wird.

Basierend auf *in vitro*-Daten inhibierte Temsavir und seine zwei Metaboliten (BMS-646915 und BMS-930644) das Multidrug- und Toxinextrusionsprotein (MATE)1/2K; es ist unwahrscheinlich, dass diese Interaktion klinisch signifikant ist.

Elimination

Temsavir hat eine terminale Halbwertszeit von ca. 11 Stunden. Die Plasma-Clearance von Temsavir nach intravenöser Anwendung betrug 17,9 l/h und die scheinbare Clearance (CL/F) nach Einnahme betrug 66,4 l/h. Nach Einnahme von ^{14}C -markiertem Fostemsavir mit einer 300-mg- Einzeldosis in einer humanen Massenbilanzstudie wurden 51 % der Radioaktivität im Urin und 33 % in den Fäzes nachgewiesen. Laut einer begrenzten Erhebung von Gallendaten in dieser Studie (3 bis 8 Stunden nach Verabreichung) machte die biliäre Clearance 5 % der radioaktiven Dosis aus, was darauf hindeutet, dass ein Teil der fäkalen Ausscheidung auf einer Ausscheidung über die Galle beruht.

Linearität/Nicht-Linearität

Nach Einzel- und Mehrfachanwendung von Fostemsavir-Retardtabletten wurden bei HIV-1-infizierten Studienteilnehmern dosispropor-

Rukobia 600 mg Retardtabletten



Tabelle 11: Virologische Ergebnisse (HIV-1-RNA < 40 Kopien/ml) zu Woche 24, 48 und 96 mit Fostemsavir (600 mg zweimal täglich) plus optimierte Hintergrundtherapie (nicht-randomisierte Kohorte) in der BRIGHTE-Studie (ITT-E-Population, Snapshot-Algorithmus)

	Fostemsavir 600 mg zweimal täglich		
	Woche 24 (N = 99)	Woche 48 (N = 99)	Woche 96 (N = 99)
HIV-1-RNA < 40 Kopien/ml	37 %	38 %	37 %
HIV-1-RNA ≥ 40 Kopien/ml	55 %	53 %	43 %
Daten im Untersuchungsfenster nicht < 40 Kopien/ml	44 %	33 %	15 %
Abbruch wegen fehlender Wirksamkeit	0 %	2 %	3 %
Abbruch aus anderen Gründen ohne Suppression	2 %	3 %	6 %
Wechsel des ART-Regimes	8 %	14 %	19 %
Keine virologischen Daten	8 %	9 %	19 %
Gründe			
Studien-/Behandlungsabbruch aufgrund von unerwünschtem Ereignis oder Tod	4 %	7 %	14 %
Studien-/Behandlungsabbruch aus anderen Gründen	0 %	2 %	4 %
Fehlende Daten im Untersuchungsfenster, aber weiterhin in Studie	4 %	0 %	1 %

Tabelle 12: Pharmakokinetische Parameter von Temsavir-Mehrfachdosen nach oraler Gabe von Fostemsavir 600 mg zweimal täglich

Pharmakokinetische Parameter	Geometrischer Mittelwert (VK %) ^a
C _{max} (µg/ml)	1,77 (39,9)
AUC (µg·h/ml)	12,90 (46,4)
C ₁₂ (µg/ml)	0,478 (81,5)

a. Auf der Grundlage populationspharmakokinetischer Analysen mit oder ohne Nahrung in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln.
VK = Variationskoeffizient.

tionale oder leicht überproportionale Zunahmen der Plasmaexposition mit Temsavir (C_{max} und AUC) ermittelt.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Temsavir wurde bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht untersucht.

Ältere Menschen

Populationspharmakokinetische Analysen von Temsavir mittels Daten von HIV-1-infizierten Erwachsenen zeigten, dass das Alter keine klinisch relevante Auswirkung auf die Exposition von Temsavir hatte.

Die pharmakokinetischen Daten für Temsavir bei Personen über 65 Jahren sind begrenzt. Ältere Patienten sind möglicherweise anfälliger für eine arzneimittelbedingte Verlängerung des QT-Intervalls (siehe Abschnitt 4.4).

Nierenfunktionsstörungen

Die Auswirkung einer Nierenfunktionsstörung auf die Exposition von Temsavir nach einer Einzeldosis von 600 mg Fostemsavir wurde in einer offenen Studie mit 30 erwachsenen Studienteilnehmern mit normaler Nierenfunktion sowie mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung und mit ESRD unter Hämodialyse (n = 6 pro Gruppe)

untersucht. Basierend auf der Kreatininclearance (CLcr) erfolgt die Klassifizierung wie folgt: 60 ≤ CLcr ≤ 89 (leicht), 30 ≤ CLcr < 60 (mittelschwer), CLcr < 30 (schwerwiegend und ESRD unter Hämodialyse) ml/min. Es wurden keine klinisch relevanten Auswirkungen einer Nierenfunktionsstörung auf die pharmakokinetischen Expositionsparameter (C_{max} und AUCs) von Temsavir (gesamt und ungebunden) festgestellt. Der mittlere ungebundene Anteil von TMR für die Gruppe mit schwerer Nierenfunktionsstörung war, verglichen mit der Gruppe mit normaler Nierenfunktion, ungefähr 58 % höher. Die anhand der Regressionsanalyse prognostizierten durchschnittlichen Erhöhungen der C_{max} und AUC von TMR im Plasma (ungebundener Anteil) waren ≤ 15 % und die AUC von TMR im Plasma (ungebundener Anteil) ≤ 30 % für die Gruppen mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung. Die C_{max} für gebundenes und ungebundenes Temsavir im Plasma war niedriger als der C_{max}-Schwellenwert einer ungefähr 4,2-fachen Erhöhung (7500 ng/ml), der auf Grundlage der Temsavir-Expositions-Wirkungsbeziehung festgelegt wurde. Temsavir wurde mittels Hämodialyse nicht hinreichend bereinigt; in einer 4-stündigen Hämodialysesitzung wurden ca. 12,3 % der eingenommenen Dosis entfernt. Eine 4 Stun-

den nach Einnahme von Temsavir begonnene Hämodialyse ergab eine im Durchschnitt 46 % höhere gesamte C_{max} von Temsavir im Plasma und eine im Durchschnitt 11 % geringere AUC im Vergleich zur Pharmakokinetik ohne Hämodialyse.

Leberfunktionsstörung

Die Auswirkung einer Leberfunktionsstörung auf die Exposition gegenüber Temsavir nach einer Einzeldosis von 600 mg Fostemsavir wurde in einer offenen Studie mit 30 erwachsenen Studienteilnehmern mit normaler (n = 12) Leberfunktion, leichter (Child-Pugh-Score A, n = 6), mittelschwerer (Child-Pugh-Score B, n = 6) und schwerer (Child-Pugh-Score C, n = 6) Leberfunktionsstörung untersucht. Bei Patienten mit leichter bis schwerer Leberfunktionsstörung lag die Erhöhung der Exposition gegenüber dem ungebundenen und gesamten C_{max} und AUC im Bereich des 1,2- bis 2,2-Fachen; die oberen Grenzen des 2-seitigen 90%-igen KI für die Auswirkung der Leberfunktionsstörung auf die C_{max} für gesamtes und ungebundenes Temsavir im Plasma sind jedoch niedriger als der C_{max}-Schwellenwert einer ungefähr 4,2-fachen Erhöhung (7500 ng/ml), der auf Grundlage der Temsavir-Expositions-Wirkungsbeziehung festgelegt wurde (siehe Abschnitt 5.1 „Effekte auf das Elektrokardiogramm“).

Geschlecht

Populationspharmakokinetische Analysen ergaben keine klinisch relevante Auswirkung des Geschlechts auf die Exposition gegenüber Temsavir. Von den 764 in die Analyse eingeschlossenen Studienteilnehmern waren 216 (28 %) weiblich.

Ethnische Zugehörigkeit

Populationspharmakokinetische Analysen ergaben keine klinisch relevante Auswirkung der ethnischen Zugehörigkeit auf die Exposition gegenüber Temsavir.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Karzinogenität und Mutagenität

Weder Fostemsavir noch Temsavir waren in *In-vitro*-Tests an Bakterien und Säugerzellkulturen sowie in einem *In-vivo*-Mikronukleustest an Ratten mutagen oder klastogen. In Langzeitstudien an der Maus und der Ratte zeigte Fostemsavir nach oraler Sondeverabreichung über 26 bzw. 100 Wochen kein karzinogenes Potential.

Reproduktionstoxizität

Bei Ratten war die männliche Fertilität bei TMR-Expositionen bis zum 125-Fachen der therapeutischen Dosis (recommended human dose; RHD) trotz testikulärer und epididymaler Toxizität nicht beeinträchtigt. Ebenso wurden weder die weibliche Fertilität noch die Frühträchtigkeit bei Expositionen bis zum 186-Fachen der RHD nachteilig beeinflusst. Es wurden keine Auswirkungen auf die embryofötale Entwicklung von Ratten bei Expositionen bis zum 200-Fachen der RHD beobachtet, obwohl in einer separaten Distributionsstudie mit ¹⁴C-markiertem Fostemsavir an trächtigen Ratten mit oraler Verabreichung gezeigt wurde, dass das embryofötale Gewebe exponiert wird. Die embryofötale Entwicklung von Kaninchen bei Expositionen bis zum 30-Fachen der RHD

war ebenfalls nicht beeinträchtigt. Die prä- und postnatale Entwicklung, einschließlich des Erreichens der Pubertät und das Lerngedächtnis der Nachkommen, wurde bei Expositionen bis zum 50-Fachen der RHD in Ratten nicht beeinflusst. Bei maternalen Expositionen, die dem bis zu 130-Fachen der humanen AUC bei der RHD entsprachen, wurde bei den Nachkommen eine verminderte postnatale Lebensfähigkeit möglicherweise aufgrund einer erhöhten TMR-Exposition durch das Säugen festgestellt. TMR ist sowohl in der Milch von laktierenden Ratten als auch im Blut der jungen Ratten, die durch das Säugen TMR ausgesetzt waren, vorhanden.

Toxizität bei wiederholter Anwendung

Fostemsavir wurde im Rahmen von Toxizitätsstudien bei wiederholter Verabreichung an Ratten (bis zu 26 Wochen) und Hunden (bis zu 39 Wochen) untersucht. Kardiovaskuläre Telemetriestudien deuten darauf hin, dass sowohl FTR als auch TMR bei Plasmakonzentrationen von TMR > 2x der RHD C_{max}, das QT-Intervall bei Hunden minimal verlängern (ungefähr 8 bis 18 msec). Hauptbefunde waren testikuläre Toxizität (Verkümmerung des Epithels der Hodenkanälchen, verminderte Spermienmotilität und morphologische Veränderungen der Spermien), renale Toxizität (Abnahme des Urin-pH, Erweiterung der Nierentubuli, Zunahme des Nierengewichts und Urinvolumens), adrenale Toxizität (Angiektasie, Zunahme von Drüsengröße und -gewicht) und Lebertoxizität (Ablagerungen von Gallenpigment in Leberkanälchen und von Lipofuszin in Kupfer-Zellen). Diese Befunde wurden nur bei Ratten beobachtet (bei systemischen Expositionen ≥ 30-Fachen der humanen klinischen Exposition bezogen auf die AUC bei 600 mg zweimal täglich), mit Ausnahme der Lebertoxizität, die bei Hunden beobachtet wurde (bei Expositionen ab dem 3-Fachen). Die Mehrzahl dieser Effekte war, abhängig von der Behandlungsdauer und bei Absetzen der Behandlung, reversibel.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Hyprolose (Ph. Eur.)
Hypromellose
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat

Tablettenüberzug

Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E171)
Macrogol 3350
Talkum
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E172)
Eisen(III)-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weißer Flaschen aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit einem kindergesicherten Polypropylen-Verschluss und einem Polyethylenbeschichteten Hitzesiegel. Jede Packung besteht aus einer oder drei Flaschen mit jeweils 60 Retardtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
04. Februar 2021

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2021

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

ViiV Healthcare GmbH
Prinzregentenplatz 9
81675 München
Service Tel.: 0800 4 52 96 22
Service Fax: 0800 4 52 96 23
E-Mail: viiv.med.info@viivhealthcare.com
<http://www.viivhealthcare.com>

PAE 24141

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt