

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg filmovertrukne tabletter  
Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg filmovertrukne tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukken tablet indeholder bictegravirnatrียม svarende til 30 mg bictegravir, 120 mg emtricitabin og tenofovirafenamidfumarat svarende til 15 mg tenofovirafenamid.

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukken tablet indeholder bictegravirnatrียม svarende til 50 mg bictegravir, 200 mg emtricitabin og tenofovirafenamidfumarat svarende til 25 mg tenofovirafenamid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet (tablet).

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg filmovertrukne tabletter

Lyserøde, kapselformede, filmovertrukne tabletter præget med "BVY" på den ene side og en delekærv på den anden side. Hver tablet er cirka 14 mm × 6 mm. Tabletten har kun delekærv for at muliggøre deling af tabletten, så den er nemmere at sluge. Tabletten kan ikke deles i to lige store doser.

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg filmovertrukne tabletter

Lilla-brunlige, kapselformede, filmovertrukne tabletter præget med "GSI" på den ene side og "9883" på den anden side. Hver tablet er cirka 15 mm × 8 mm.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Biktarvy er indiceret til behandling af human immundefekt virus 1 (hiv 1) infektion hos voksne og pædiatriske patienter på mindst 2 år, som vejer mindst 14 kg uden nuværende eller tidligere evidens for viral resistens over for integrasehæmmerklassen, emtricitabin eller tenofovir (se pkt. 5.1).

### 4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal påbegyndes af en læge med erfaring i behandlingen af hiv-infektion.

#### Dosering

*Pædiatriske patienter på mindst 2 år, som vejer mindst 14 kg og mindre end 25 kg*  
Én 30 mg/120 mg/15 mg tablet tages én gang dagligt.

*Voksne og pædiatriske patienter, som vejer mindst 25 kg*  
Én 50 mg/200 mg/25 mg tablet tages én gang dagligt.

#### *Glemte doser*

Hvis patienten glemmer at tage en dosis Biktarvy inden for mindre end 18 timer efter tidspunktet, hvor patienten normalt tager dosen, skal patienten tage Biktarvy så snart som muligt og derefter fortsætte med den normale doseringsplan. Hvis patienten glemmer at tage en dosis Biktarvy i mere end 18 timer, skal patienten ikke tage den manglende dosis, men blot fortsætte med den normale doseringsplan.

Hvis patienten kaster op inden for 1 time efter at have taget Biktarvy, skal der tages en ny tablet. Hvis patienten kaster op mere end 1 time efter at have taget Biktarvy, er det ikke nødvendigt at tage en ny dosis Biktarvy før den næste planlagte dosis.

#### Særlige populationer

##### *Ældre*

Dosisjustering af Biktarvy er ikke nødvendig hos patienter i alderen  $\geq 65$  år (se pkt. 4.8 og 5.2).

##### *Nedsat leverfunktion*

Dosisjustering af Biktarvy er ikke nødvendig hos patienter med let nedsat (Child-Pugh klasse A) eller moderat nedsat (Child-Pugh klasse B) leverfunktion. Biktarvy er ikke blevet undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C), derfor frarådes det at bruge Biktarvy hos patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

##### *Nedsat nyrefunktion*

Dosisjustering af Biktarvy er ikke nødvendig hos patienter, som vejer  $\geq 35$  kg, med estimeret kreatininclearance (CrCl)  $\geq 30$  ml/min.

Dosisjustering af Biktarvy er ikke nødvendig hos voksne patienter med nyresygdom i slutstadiet (estimeret kreatininclearance  $< 15$  ml/minut), som får kronisk hæmodialyse. Biktarvy bør dog generelt undgås og kun anvendes til disse patienter, hvis de potentielle fordele anses at opveje de potentielle risici (se pkt. 4.4 og 5.2). På dage med hæmodialyse skal Biktarvy administreres efter hæmodialysebehandlingen.

Behandlingsopstart med Biktarvy bør undgås hos patienter med estimeret kreatininclearance  $\geq 15$  ml/min og  $< 30$  ml/min eller  $< 15$  ml/min, som ikke får kronisk hæmodialyse, da Biktarvys sikkerhed ikke er fastlagt i disse populationer (se pkt. 5.2).

Der foreligger ingen data, der giver dosisanbefalinger til patienter, som vejer  $< 35$  kg, med nedsat nyrefunktion eller til pædiatriske patienter under 18 år med nyresygdom i slutstadiet.

##### *Pædiatrisk population*

Biktarvys sikkerhed og virkning hos børn under 2 år eller som vejer mindre end 14 kg er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

#### Administration

Oral anvendelse.

Biktarvy kan tages sammen med eller uden mad (se pkt. 5.2).

På grund af den bitre smag anbefales det, at den filmovertrukne tablet ikke tygges eller knuses. Til patienter, der ikke kan sluge tabletten hel, kan tabletten deles, og begge halvdele skal tages den ene efter den anden for at sikre, at den fulde dosis tages straks.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Samtidig administration af rifampicin og perikon (*Hypericum perforatum*) (se pkt. 4.5).

#### 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

##### Patienter med samtidig infektion med hiv- og hepatitis B- eller C-virus

Hos patienter med kronisk hepatitis B eller C, som er i antiretroviral behandling, er der en øget risiko for svære og potentielt letale, hepatiske bivirkninger.

Der er begrænsede data vedrørende sikkerheden og virkningen af Biktarvy hos patienter med samtidig infektion med hiv 1- og hepatitis C-virus (HCV).

Biktarvy indeholder tenofoviralafenamid, som er aktivt mod hepatitis B-virus (HBV).

Seponering af behandlingen med Biktarvy hos patienter med samtidig infektion med hiv og HBV, kan være forbundet med svær akut eksacerbation af hepatitis. Patienter med hiv-infektion, som samtidig er inficerede med HBV, og som ophører med Biktarvy, bør monitoreres tæt med både klinisk og laboratorisk opfølgning i mindst adskillige måneder efter behandlingen er ophørt.

##### Leversygdom

Biktarvys sikkerhed og virkning hos patienter med signifikant underliggende leversygdom er ikke klarlagt.

Hos patienter med tidligere tilfælde af leverdysfunktion, herunder kronisk aktiv hepatitis, er der en forhøjet forekomst af unormal leverfunktion under antiretroviral kombinationsbehandling (CART, *combination antiretroviral therapy*), og disse patienter skal monitoreres i henhold til standardprocedurer. Hvis der er tegn på, at leversygdommen forværres hos sådanne patienter, skal man overveje at seponere eller foretage et ophold i behandlingen.

##### Vægt og metaboliske parametre

Vægtstigning og forhøjede mængder af lipider og glucose i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Sådanne forandringer kan til dels være forbundet med sygdomskontrol og livsstil. For lipider og vægt er der i visse tilfælde fundet evidens for en behandlingseffekt. Med hensyn til monitorering af lipider og glucose i blodet refereres til eksisterende behandlingsguidelines for hiv. Tilstande med forhøjet lipid skal behandles som klinisk indiceret.

##### Mitokondriel dysfunktion efter eksponering *in utero*

Nukleosid-/nukleotid-analoger kan påvirke mitokondriefunktionen i varierende grad, dette er mest udtalt for stavudin, didanosin og zidovudin. Der er rapporteret om mitokondriel dysfunktion hos hiv-negative spædbørn, som har været eksponeret for nukleosidanaloger *in utero* og/eller postnatalt. Det har hovedsageligt drejet sig om behandling med regimer indeholdende zidovudin. De hyppigst rapporterede bivirkninger er hæmatologiske forstyrrelser (anæmi, neutropeni) og metaboliske forstyrrelser (hyperlaktatæmi, hyperlipasæmi). Reaktionerne har ofte været forbigående. Sent forekommende neurologiske forstyrrelser er i sjældne tilfælde blevet rapporteret (hypertoni, kramper, unormal adfærd). Hvorvidt sådanne neurologiske forstyrrelser er forbigående eller permanente er p.t. ikke kendt. Mitokondriel dysfunktion bør overvejes hos alle børn med svære kliniske symptomer af ukendt ætiologi, især neurologiske symptomer, der har været eksponeret for nukleosid-/nukleotid-analoger *in utero*. Disse fund påvirker ikke de aktuelle nationale anbefalinger vedrørende antiretroviral behandling hos gravide med henblik på at undgå vertikal hiv-overførsel.

##### Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af CART opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske patogener, som kan forårsage alvorlige kliniske tilstande eller forværring af symptomer. Typisk er sådanne reaktioner observeret inden for de første få uger eller måneder efter påbegyndelsen af CART. Relevante

eksempler omfatter cytomegalovirus retinitis, generaliserede og/eller fokale mycobakterielle infektioner og *Pneumocystis jirovecii* pneumoni. Alle inflammatoriske symptomer bør vurderes og behandling påbegyndes efter behov.

Autoimmunsygdomme (som Graves sygdom og autoimmun hepatitis) er også rapporteret i tilfælde af immunreakivering. Den rapporterede tidsperiode før sådanne opstår er imidlertid variabel og kan opstå mange måneder efter påbegyndelse af behandlingen.

#### Opportunistiske infektioner

Patienter skal informeres om, at Biktarvy eller anden antiretroviral behandling ikke kurerer hiv-infektion, og at de stadig kan udvikle opportunistiske infektioner og andre komplikationer forbundet med hiv-infektion. Derfor skal patienterne forblive under tæt klinisk observation af læger med erfaring i behandling af hiv-associerede sygdomme.

#### Osteonekrose

Der er rapporteret om tilfælde af osteonekrose især hos patienter, der har fremskreden hiv-sygdom og/eller hos patienter med langvarig eksponering for CART. Ætiologien anses dog for at være multifaktoriel (anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug, svær immunosuppression, højere Body Mass Index (BMI)). Patienter, der oplever ømme og smertende led, ledstivhed eller bevægelsesbesvær bør rådes til at søge læge.

#### Nefrotoksicitet

Tilfælde af nedsat nyrefunktion, herunder akut nyresvigt og proksimal renal tubulopati er blevet rapporteret med produkter indeholdende tenofoviralfenamid efter markedsføring. En mulig risiko for nefrotoksicitet som følge af kronisk eksponering over for lave niveauer af tenofovir fra doseringen med tenofoviralfenamid kan ikke udelukkes (se pkt. 5.3).

Det anbefales at evaluere nyrefunktionen hos alle patienter før eller ved påbegyndelse af behandling med Biktarvy, samt at monitorere den under behandlingen hos alle patienter, hvis det er klinisk hensigtsmæssigt. Hos patienter, som udvikler klinisk signifikant nedsættelse af nyrefunktionen eller evidens for proksimal renal tubulopati, bør seponering af Biktarvy overvejes.

#### Patienter med nyresygdom i slutstadiet i kronisk hæmodialyse

Biktarvy bør generelt undgås, men kan anvendes hos voksne med nyresygdom i slutstadiet (estimeret CrCl < 15 ml/min) i kronisk hæmodialyse, hvis de potentielle fordele opvejer de potentielle risici (se pkt. 4.2). I et studie af emtricitabin + tenofoviralfenamid sammen med elvitegravir + cobicistat som en fastdosis kombinationstablet (E/C/F/TAF) hos hiv 1-inficerede voksne med nyresygdom i slutstadiet (estimeret CrCl < 15 ml/min) i kronisk hæmodialyse blev virkningen opretholdt i 96 uger, men emtricitabin-eksponering var væsentligt højere end hos patienter med normal nyrefunktion. Virkningen blev også opretholdt i studiets forlængelsesfase, hvor 10 patienter skiftede til Biktarvy i 48 uger. Selvom der ikke blev identificeret yderligere bivirkninger, forbliver konsekvenserne af øget emtricitabin-eksponering uvisse (se pkt. 4.8 og 5.2).

#### Samtidig administration af andre lægemidler eller tilskud

Biktarvy bør ikke administreres sammen med antacida, orale lægemidler eller tilskud indeholdende magnesium, aluminium, zink eller jern hos fastende patienter. Biktarvy bør administreres mindst 2 timer før eller sammen med mad 2 timer efter antacida, orale lægemidler eller tilskud indeholdende magnesium og/eller aluminium. Biktarvy bør til enhver tid administreres mindst 2 timer før jern- og/eller zinktilskud eller tages sammen med mad (se pkt. 4.5).

Hos gravide patienter anbefales dosisjustering for samtidig administration af polyvant kationholdige antacida, orale lægemidler eller tilskud (se pkt. 4.5).

Det frarådes at administrere visse lægemidler samtidig med Biktarvy: Atazanavir, carbamazepin, ciclosporin (intravenøs eller oral anvendelse), oxcarbazepin, phenobarbital, phenytoin, rifabutin, rifapentin eller sucralfat.

Biktarvy bør ikke administreres samtidig med andre antiretrovirale lægemidler.

#### Pædiatrisk population

Reduktioner i knoglemineraltæthed ( $BMD \geq 4\%$ ) i spina og hele kroppen minus hoved (TBLH) er blevet rapporteret hos patienter i alderen 3 til < 12 år, der fik produkter indeholdende tenofoviralfenamid i 48 uger (se pkt. 4.8). Langtidsvirkningerne af ændringer i BMD på voksende knogler, herunder risikoen for fraktur, er uvis. En multidisciplinær tilgang anbefales for at fastlægge hensigtsmæssig monitorering under behandlingen.

#### Hjælpstoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

Biktarvy bør ikke indgives samtidigt med lægemidler, som indeholder tenofoviralfenamid, tenofoviridisoproxil, lamivudin eller adefovirdipivoxil, og som anvendes til behandling af HBV-infektion.

#### Bictegravir

Bictegravir er et substrat for CYP3A og UGT1A1. Samtidig administration af bictegravir og lægemidler, der er potente inducere af både CYP3A og UGT1A1, såsom rifampicin eller perikon, kan reducere plasmakoncentrationen af bictegravir i betydelig grad, hvilket kan resultere i tab af den terapeutiske virkning af Biktarvy og resistensudvikling. Derfor er samtidig administration kontraindiceret (se pkt. 4.3). Samtidig administration af bictegravir og lægemidler, der er potente hæmmere af både CYP3A og UGT1A1, såsom atazanavir, kan øge plasmakoncentrationen af bictegravir betydeligt, og samtidig administration er derfor frarådet.

Bictegravir er både et P-gp- og et BCRP-substrat. Den kliniske relevans af denne egenskab er ikke klarlagt. Det anbefales derfor at udvise forsigtighed, når bictegravir kombineres med lægemidler, der hæmmer P-gp og/eller BCRP (f.eks. makrolider, ciclosporin, verapamil, dronedaron og glecaprevir/pibrentasvir) (se også tabellen nedenfor).

Bictegravir hæmmer organisk kationstransportør 2 (OCT2) og multilægemiddel- og toksinekskretionstransportør 1 (MATE1) *in vitro*. Samtidig administration af Biktarvy og OCT2- og MATE1-substratet metformin resulterede ikke i en klinisk signifikant stigning i eksponeringen for metformin. Biktarvy kan administreres samtidig med substrater for OCT2 og MATE1.

Bictegravir er ikke en hæmmer eller inducer af CYP *in vivo*.

#### Emtricitabin

*In vitro*- og kliniske farmakokinetiske lægemiddelinteraktionsstudier har vist, at potentialet for CYP-medierede interaktioner, der involverer emtricitabin og andre lægemidler, er lav. Samtidig administration af emtricitabin og lægemidler, der elimineres ved aktiv tubulær sekretion, kan øge koncentrationerne af emtricitabin og/eller det samtidigt administrerede lægemiddel. Lægemidler, der nedsætter nyrefunktionen, kan øge koncentrationerne af emtricitabin.

## Tenofoviralfenamid

Tenofoviralfenamid transporteres af P-glykoprotein (P-gp) og brystcancer-resistensprotein (BCRP). Samtidig administration af Biktarvy og lægemidler, der påvirker P-gp- og BCRP-aktiviteten kraftigt, kan føre til ændringer i absorptionen af tenofoviralfenamid. Lægemidler, der inducerer P-gp-aktivitet (f.eks. rifabutin, carbamazepin, phenobarbital) forventes at nedsætte absorptionen af tenofoviralfenamid, hvilket fører til en nedsat plasmakonzentration af tenofoviralfenamid, hvilket kan forårsage en svigtende terapeutisk virkning af Biktarvy samt udvikling af resistens. Samtidig administration af Biktarvy og andre lægemidler, der hæmmer P-gp og BCRP, kan øge absorptionen og plasmakonzentrationen af tenofoviralfenamid.

Tenofoviralfenamid er ikke en hæmmer eller inducer af CYP3A *in vivo*.

## Andre interaktioner

Interaktioner mellem Biktarvy eller dets individuelle indholdsstof(fer) og samtidigt administrerede lægemidler er anført i tabel 1 nedenfor (stigning vises med “↑”, fald med “↓” og ingen ændring med “↔”; alle grænseområder uden effekt er 70 %-143 %).

**Tabel 1: Interaktioner mellem Biktarvy eller dets individuelle indholdsstof(fer) og andre lægemidler**

| Lægemiddel iht. terapeutisk område/mulig interaktionsmekanisme                                                | Virkning på lægemiddelkoncentrationer. Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>                                                                                                                                    | Anbefaling vedr. samtidig administration af Biktarvy                                                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>NATURLÆGEMIDLER</b>                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                 |
| Perikon ( <i>Hypericum perforatum</i> )<br><br>(Induktion af CYP3A, UGT1A1, og P-gp)                          | Interaktion er ikke undersøgt med nogen af Biktarvys indholdsstoffer. Samtidig administration kan reducere plasmakonzentrationen af bictegravir og tenofoviralfenamid.                                                                         | Samtidig administration med perikon er kontraindiceret på grund af perikons virkning på indholdsstoffet bictegravir i Biktarvy. |
| <b>ANTIINFEKTIVA</b>                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                 |
| <b>Antimykobakterielle midler</b>                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                 |
| Rifampicin (600 mg én gang dagligt),<br>Bictegravir <sup>1</sup><br><br>(Induktion af CYP3A, UGT1A1, og P-gp) | Bictegravir:<br>AUC: ↓ 75 %<br>C <sub>max</sub> : ↓ 28 %<br><br>Interaktion er ikke blevet undersøgt med tenofoviralfenamid. Samtidig administration af rifampicin kan reducere plasmakonzentrationen af tenofoviralfenamid.                   | Samtidig administration er kontraindiceret på grund af rifampicins virkning på indholdsstoffet bictegravir i Biktarvy.          |
| Rifabutin (300 mg én gang dagligt),<br>Bictegravir <sup>1</sup><br><br>(Induktion af CYP3A og P-gp)           | Bictegravir:<br>AUC: ↓ 38 %<br>C <sub>min</sub> : ↓ 56 %<br>C <sub>max</sub> : ↓ 20 %<br><br>Interaktion ikke undersøgt med tenofoviralfenamid. Samtidig administration af rifabutin kan reducere plasmakonzentrationen af tenofoviralfenamid. | Samtidig administration er frarådet på grund af det forventede fald i tenofoviralfenamid.                                       |

| Lægemiddel iht. terapeutisk område/mulig interaktionsmekanisme                                                                                    | Virkning på lægemiddelkoncentrationer. Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Anbefaling vedr. samtidig administration af Biktarvy          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| Rifapentin<br><br>(Induktion af CYP3A og P-gp)                                                                                                    | Interaktion ikke undersøgt med nogen af Biktarvys indholdsstoffer. Samtidig administration af rifapentin kan reducere plasmakoncentrationen af bictegravir og tenofovirafenamid.                                                                                                                                                                                                                                                                       | Samtidig administration frarådes.                             |
| Antivirale midler mod hiv 1                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                               |
| Atazanavir (300 mg én gang dagligt), cobicistat (150 mg én gang dagligt), bictegravir <sup>1</sup><br><br>(Hæmning af CYP3A, UGT1A1 og P-gp/BCRP) | Bictegravir:<br>AUC: ↑ 306 %<br>C <sub>max</sub> : ↔                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Samtidig administration frarådes.                             |
| Atazanavir (400 mg én gang dagligt), bictegravir <sup>1</sup><br><br>(Hæmning af CYP3A og UGT1A1)                                                 | Bictegravir:<br>AUC: ↑ 315 %<br>C <sub>max</sub> : ↔                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                               |
| Antivirale midler mod Hepatitis C-virus                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                               |
| Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg én gang dagligt), Bictegravir/emtricitabin/tenofovirafenamid <sup>2</sup>                                     | Bictegravir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br><br>Emtricitabin:<br>AUC: ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br><br>Tenofovirafenamid:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br><br>Ledipasvir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br><br>Sofosbuvir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br><br>Sofosbuvirmetabolitten GS-331007:<br>AUC: ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔ | Dosisjustering er ikke nødvendig ved samtidig administration. |



| Lægemiddel iht. terapeutisk område/mulig interaktionsmekanisme                                                                                                        | Virkning på lægemiddelkoncentrationer. Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Anbefaling vedr. samtidig administration af Biktarvy                                                                                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 + 100 mg <sup>3</sup> én gang dagligt), bicittegravir/emtricitabin/tenofovirafafenamid<br><br>(Hæmning af P-gp/BCRP) | Bicittegravir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br><br>Emtricitabin:<br>AUC: ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br><br>Tenofovirafafenamid:<br>AUC: ↑ 57%<br>C <sub>max</sub> : ↑ 28%<br><br>Sofosbuvir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br><br>Sofosbuvirmetabolitten GS-331007:<br>AUC: ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br><br>Velpatasvir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br><br>Voxilaprevir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔ | Dosisjustering er ikke nødvendig ved samtidig administration.                                                                           |
| Antimykotika                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                         |
| Voriconazol (300 mg to gange dagligt), bicittegravir <sup>1</sup><br><br>(Hæmning af CYP3A)                                                                           | Bicittegravir:<br>AUC: ↑ 61 %<br>C <sub>max</sub> : ↔                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Dosisjustering er ikke nødvendig ved samtidig administration.                                                                           |
| Itraconazol<br>Posaconazol<br><br>(Hæmning af P-gp/BCRP)                                                                                                              | Interaktion ikke undersøgt med nogen af Biktarvys indholdsstoffer. Samtidig administration af itraconazol eller posaconazol kan øge plasmakoncentrationen af bicittegravir.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                         |
| Makrolider                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                         |
| Azithromycin<br>Clarithromycin<br><br>(Hæmning af P-gp)                                                                                                               | Interaktion ikke undersøgt. Samtidig administration af azithromycin eller clarithromycin kan øge plasmakoncentrationen af bicittegravir                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Det anbefales at udvise forsigtighed på grund af disse lægemidlers potentielle indvirkning på indholdsstoffet bicittegravir i Biktarvy. |

| Lægemiddel iht. terapeutisk område/mulig interaktionsmekanisme                                                                                          | Virkning på lægemiddelkoncentrationer. Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Anbefaling vedr. samtidig administration af Biktarvy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ANTIKNVULSIVA</b>                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Carbamazepin (titreret fra 100 mg til 300 mg to gange dagligt), emtricitabin/tenofovirafenamid <sup>4</sup><br><br>(Induktion af CYP3A, UGT1A1 og P-gp) | Tenofovirafenamid:<br>AUC: ↓ 54 %<br>C <sub>max</sub> : ↓ 57 %<br><br>Interaktion ikke undersøgt med bicittegravir.<br>Samtidig administration af carbamazepin kan reducere plasmakoncentrationen af bicittegravir.                                                                                                                                                                                           | Samtidig administration frarådes.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Oxcarbazepin<br>Phenobarbital<br>Phenytoin<br><br>(Induktion af CYP3A, UGT1A1 og P-gp)                                                                  | Interaktion ikke undersøgt med nogen af Biktarvys indholdsstoffer. Samtidig administration af oxcarbazepin, phenobarbital eller phenytoin kan reducere plasmakoncentrationen af bicittegravir og tenofovirafenamid.                                                                                                                                                                                           | Samtidig administration frarådes.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>ANTACIDA, TILSKUD OG BUFFERHOLDIGE LÆGEMIDLER</b>                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Magnesium/aluminium-indeholdende antacidum-suspension (20 ml enkeltdosis <sup>5</sup> ), bicittegravir<br><br>(Kelation med polyvalente kationer)       | Bicittegravir (antacida-suspension 2 timer inden, faste):<br>AUC: ↓ 52 %<br>C <sub>max</sub> : ↓ 58 %<br><br>Bicittegravir (antacida-suspension efter 2 timer, faste):<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br><br>Bicittegravir (samtidig administration, faste):<br>AUC: ↓ 79 %<br>C <sub>max</sub> : ↓ 80 %<br><br>Bicittegravir (administration sammen med mad):<br>AUC: ↓ 47 %<br>C <sub>max</sub> : ↓ 49 % | <i>Til patienter, der ikke er gravide:</i><br>Biktarvy bør ikke tages samtidig med antacida eller tilskud indeholdende magnesium og/eller aluminium på grund af den forventede, betydelige reduktion i eksponeringen for bicittegravir (se pkt. 4.4).<br><br>Biktarvy bør administreres mindst 2 timer før eller sammen med mad 2 timer efter antacida eller tilskud indeholdende magnesium og/eller aluminium.<br><br><i>Til gravide patienter:</i><br>Biktarvy bør administreres mindst 2 timer før eller 6 timer efter antacida eller tilskud indeholdende magnesium og/eller aluminium uden hensyntagen til mad. |
| Zink<br><br>(Kelation med polyvalente kationer)                                                                                                         | Interaktion ikke undersøgt med nogen af Biktarvys indholdsstoffer. Samtidig administration kan reducere plasmakoncentrationen af bicittegravir.                                                                                                                                                                                                                                                               | <i>Til patienter, der ikke er gravide:</i><br>Biktarvy bør administreres mindst 2 timer før orale lægemidler eller tilskud indeholdende zink eller tages sammen med mad når som helst.<br><br><i>Til gravide patienter:</i><br>Biktarvy bør administreres mindst 2 timer før eller 6 timer efter orale lægemidler eller tilskud indeholdende zink.<br>Alternativt kan Biktarvy og orale lægemidler eller tilskud indeholdende zink tages sammen med mad når som helst.                                                                                                                                               |

| Lægemiddel iht. terapeutisk område/mulig interaktionsmekanisme                                   | Virkning på lægemiddelkoncentrationer. Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>                                                                                                                      | Anbefaling vedr. samtidig administration af Biktarvy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ferrofumarat (324 mg enkeltdosis), bicittegravir<br><br>(Kelation med polyvalente kationer)      | Bicittegravir (samtidig administration, faste):<br>AUC: ↓ 63 %<br>C <sub>max</sub> : ↓ 71 %<br><br>Bicittegravir (administration sammen med mad):<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↓ 25 %                                         | <i>Til patienter, der ikke er gravide:</i><br>Biktarvy bør administreres mindst 2 timer før orale lægemidler eller tilskud indeholdende jern eller tages sammen med mad når som helst.<br><br><i>Til gravide patienter:</i><br>Biktarvy bør administreres mindst 2 timer før eller 6 timer efter orale lægemidler eller tilskud indeholdende jern.<br>Alternativt kan Biktarvy og orale lægemidler eller tilskud indeholdende jern tages sammen med mad når som helst. |
| Calciumcarbonat (1.200 mg enkeltdosis), bicittegravir<br><br>(Kelation med polyvalente kationer) | Bicittegravir (samtidig administration, faste):<br>AUC: ↓ 33 %<br>C <sub>max</sub> : ↓ 42 %<br><br>Bicittegravir (administration sammen med mad):<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔                                              | <i>Til patienter, der ikke er gravide:</i><br>Biktarvy og calciumholdige orale lægemidler eller tilskud kan tages sammen, uden hensyntagen til mad.<br><br><i>Til gravide patienter:</i><br>Biktarvy bør administreres mindst 2 timer før eller 6 timer efter orale lægemidler eller tilskud indeholdende calcium.<br>Alternativt kan Biktarvy og orale lægemidler eller tilskud indeholdende calcium tages sammen med mad når som helst.                              |
| Sucralfat<br><br>(Kelation med polyvalente kationer)                                             | Interaktion ikke undersøgt med nogen af Biktarvys indholdsstoffer. Samtidig administration kan reducere plasmakoncentrationen af bicittegravir.                                                                                  | Samtidig administration frarådes.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>ANTIDEPRESSIVA</b>                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Sertralin (50 mg enkeltdosis), tenofoviralfenamid <sup>6</sup>                                   | Tenofoviralfenamid:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br><br>Sertralin:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br><br>Der forventes ingen interaktion med bicittegravir og emtricitabin.                                              | Dosisjustering er ikke nødvendig ved samtidig administration.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>IMMUNSUPPRESSIVA</b>                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Ciclosporin (intravenøs eller oral anvendelse)<br><br>(P-gp-hæmning)                             | Interaktion ikke undersøgt med nogen af Biktarvys indholdsstoffer. Samtidig administration af ciclosporin (intravenøs eller oral anvendelse) forventes at øge plasmakoncentrationen af både bicittegravir og tenofoviralfenamid. | Samtidig administration af ciclosporin (intravenøs eller oral anvendelse) frarådes.<br>Hvis kombinationen er nødvendig, anbefales klinisk og biologisk monitorering, især af nyrefunktionen.                                                                                                                                                                                                                                                                           |

| Lægemiddel iht. terapeutisk område/mulig interaktionsmekanisme                                                                               | Virkning på lægemiddelkoncentrationer. Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>                                              | Anbefaling vedr. samtidig administration af Biktarvy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ORALE ANTIDIABETIKA                                                                                                                          |                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Metformin (500 mg to gange dagligt), bictegravir/emtricitabin/tenofovirafafenamid<br><br>(Hæmning af OCT2/MATE1)                             | Metformin:<br>AUC: ↑ 39 %<br>C <sub>min</sub> : ↑ 36 %<br>C <sub>max</sub> : ↔                                                                           | Dosisjustering er ikke nødvendig ved samtidig administration hos patienter med normal nyrefunktion.<br><br>Hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion bør tæt monitorering overvejes ved opstart af samtidig administration af bictegravir og metformin på grund af den øgede risiko for laktacidose hos sådanne patienter. Om nødvendigt bør det overvejes at justere dosen af metformin. |
| ORALE KONTRACEPTIVA                                                                                                                          |                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Norgestimat (0,180/0,215/0,250 mg én gang dagligt)/ethinylestradiol (0,025 mg én gang dagligt), bictegravir <sup>1</sup>                     | Norelgestromin:<br>AUC: ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔                                                                                | Dosisjustering er ikke nødvendig ved samtidig administration.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Norgestimat (0,180/0,215/0,250 mg en gang dagligt)/ethinylestradiol (0,025 mg én gang dagligt),emtricitabin/tenofovirafafenamid <sup>4</sup> | Norgestrel:<br>AUC: ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br><br>Ethinylestradiol:<br>AUC: ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔ |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| SEDATIVA/HYPNOTIKA                                                                                                                           |                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Midazolam (2 mg, oral sirup, enkelt dosis), Bictegravir/emtricitabin/tenofovir-afafenamid                                                    | Midazolam:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔                                                                                                             | Dosisjustering er ikke nødvendig ved samtidig administration.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

1 Dette studie blev udført med bicittegravir 75 mg som enkelt dosis.

2 Dette studie blev udført med bicittegravir/emtricitabin/tenofovirafafenamid 75/200/25 mg én gang dagligt.

3 Studie udført med yderligere voxilaprevir 100 mg for at opnå de voxilaprevir-eksponeringer, der forventes hos HCV-inficerede patienter.

4 Dette studie blev udført med emtricitabin/tenofovirafafenamid 200/25 mg én gang dagligt.

5 Den højeste styrke af antacida indeholdt 80 mg aluminiumhydroxid, 80 mg magnesiumhydroxid og 8 mg simethicon pr. ml.

6 Dette studie blev udført med elvitegravir/cobicistat/emtricitabin/tenofovirafafenamid 150/150/200/10 mg én gang dagligt.

På baggrund af lægemiddelinteraktionsstudier udført med Biktarvys eller indholdsstofferne i Biktarvy forventes der ingen klinisk signifikante interaktioner, når Biktarvy kombineres med følgende lægemidler: amlodipin, atorvastatin, buprenorfin, drospirenon, famciclovir, famotidin, fluticason, methadon, naloxon, norbuprenorfin, omeprazol eller rosuvastatin.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet og amning

##### Graviditet

Data fra et stort antal gravide kvinder (mere end 1 000 eksponerede forsøgspersoner) indikerer ingen misdannelser eller føto/neonatal toksicitet i forbindelse med emtricitabin eller tenofovirafafenamid. En moderat mængde data om gravide kvinder (mellem 300-1 000 graviditetsresultater) indikerer ingen misdannelser eller føto/neonatal toksicitet i forbindelse med bicittegravir.

Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger af emtricitabin, hvad angår fertilitetsparametre, graviditet, føtal udvikling, fødsel og postnatal udvikling. Studier af bicittegravir og

tenofoviralfenamid, administreret separat, fra dyr har ikke vist evidens for skadelige virkninger på fertilitetsparametre, graviditet eller føtal udvikling (se pkt. 5.3).

I et studie udført med gravide kvinder, der fik Biktarvy, var eksponering for bictegravir, emtricitabin og tenofoviralfenamid lavere under graviditeten (se pkt. 5.2).

Derfor kan Biktarvy anvendes under graviditet, hvis den potentielle fordel berettiger den potentielle risiko for fosteret. Desuden bør virusmængde overvåges tæt i henhold til etablerede retningslinjer for behandling.

#### Amning

Det er ukendt, om bictegravir udskilles i human mælk. Emtricitabin udskilles i human mælk. Baseret på publicerede data udskilles tenofoviralfenamid i lave niveauer i human mælk. Den relative spædbarnsdosis (RID) estimeres til at være under 0,1 % af den vægtjusterede maternelle dosis. I dyrestudier blev der fundet bictegravir i plasma hos diende rotteunger, sandsynligvis på grund af forekomsten af bictegravir i mælken; dette var uden virkninger på de diende unger.

Der foreligger utilstrækkelige data for virkningen af alle indholdsstofferne i Biktarvy hos nyfødte/spædbørn. Biktarvy må derfor ikke anvendes under amning.

For at undgå overførsel af hiv til spædbarnet anbefales det, at hiv-inficerede kvinder undlader at amme deres spædbørn.

#### Fertilitet

Der foreligger ingen data om Biktarvys virkning på menneskers fertilitet. Dyrestudier viser ingen virkninger af bictegravir, emtricitabin eller tenofoviralfenamid på parring eller fertilitet (se pkt. 5.3).

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Biktarvy påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienter bør informeres om, at svimmelhed er blevet indberettet under behandling med indholdsstofferne i Biktarvy (se pkt. 4.8).

### **4.8 Bivirkninger**

#### Resumé af sikkerhedsprofilen

I kliniske studier med behandlingsnaive patienter, der fik Biktarvy i den dobbeltblindede fase (uge 144), var de hyppigst indberettede bivirkninger hovedpine (5 %), diarré (5 %) og kvalme (4 %).

#### Bivirkninger listet i tabelform

Vurderingen af bivirkninger er baseret på sikkerhedsdata fra alle fase 2- og 3-studier med Biktarvy samt på erfaringer efter markedsføring. Bivirkningerne i tabel 2 er opstillet pr. systemorganklasse og hyppighed. Hyppighed er defineret som følger: almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1\ 000$  til  $< 1/100$ ) og sjælden ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1\ 000$ ).

**Tabel 2: Bivirkninger listet i tabelform<sup>1</sup>**

| Hyppighed                                                      | Bivirkning                                                                                                                      |
|----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Blod og lymfesystem</i>                                     |                                                                                                                                 |
| Ikke almindelig:                                               | anæmi <sup>2</sup>                                                                                                              |
| <i>Psykiske forstyrrelser</i>                                  |                                                                                                                                 |
| Almindelig:                                                    | depression, unormale drømme                                                                                                     |
| Ikke almindelig:                                               | selvmordstanker, selvmordsforsøg (især hos patienter med depression eller psykisk sygdom i anamnesen), angst, søvnforstyrrelser |
| <i>Nervesystemet</i>                                           |                                                                                                                                 |
| Almindelig:                                                    | hovedpine, svimmelhed                                                                                                           |
| <i>Mave-tarm-kanalen</i>                                       |                                                                                                                                 |
| Almindelig:                                                    | diarré, kvalme                                                                                                                  |
| Ikke almindelig:                                               | opkastning, abdominalsmerter, dyspepsi, flatulens                                                                               |
| <i>Lever og galdeveje</i>                                      |                                                                                                                                 |
| Ikke almindelig:                                               | hyperbilirubinæmi                                                                                                               |
| <i>Hud og subkutane væv</i>                                    |                                                                                                                                 |
| Ikke almindelig:                                               | angioødem <sup>3, 4</sup> , udslæt, pruritus, urticaria <sup>4</sup>                                                            |
| Sjælden:                                                       | Stevens-Johnsons syndrom <sup>5</sup>                                                                                           |
| <i>Knogler, led, muskler og bindevæv</i>                       |                                                                                                                                 |
| Ikke almindelig:                                               | artralgi                                                                                                                        |
| <i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i> |                                                                                                                                 |
| Almindelig:                                                    | træthed                                                                                                                         |
| <i>Undersøgelser</i>                                           |                                                                                                                                 |
| Almindelig:                                                    | vægtøgning                                                                                                                      |

1 Med undtagelse af angioødem, anæmi, urticaria og Stevens-Johnsons syndrom (se fodnote 2-5) blev alle bivirkninger identificeret på baggrund af kliniske studier med Biktarvy. Hyppighederne blev udledt fra den dobbeltblinded fase (uge 144) af kliniske fase 3-studier med Biktarvy hos behandlingsnaive patienter (GS-US-380-1489 og GS-US-380-1490)

2 Denne bivirkning blev ikke observeret i kliniske studier med lægemidler indeholdende emtricitabin+tenofovirafenamid men blev identificeret i kliniske studier eller fra erfaring efter markedsføring for emtricitabin ved anvendelse sammen med andre antiretrovirale midler.

3 Denne bivirkning blev identificeret under sikkerhedsovervågningen efter markedsføring for lægemidler indeholdende emtricitabin.

4 Denne bivirkning blev identificeret under sikkerhedsovervågning efter markedsføring for lægemidler indeholdende tenofovirafenamid.

5 Denne bivirkning blev identificeret under sikkerhedsovervågning for Biktarvy efter markedsføring. Hyppigheden er beregnet med 3/X, hvor X udgør det samlede antal patienter eksponeret for Biktarvy i kliniske forsøg (N=3963).

## Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

### Metaboliske parametre

Kropsvægt og niveauerne af lipid og glucose i blodet kan stige under antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

### Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af CART opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske infektioner.

Autoimmunsygdomme (som Graves sygdom og autoimmun hepatitis) er også rapporteret. Den rapporterede tidsperiode før sådanne opstår, er imidlertid variabel, og kan opstå mange måneder efter påbegyndelse af behandlingen (se pkt. 4.4).

### Osteonekrose

Tilfælde af osteonekrose er rapporteret, specielt hos patienter med generelt anerkendte risikofaktorer, fremskreden hiv-sygdom eller langvarig CART. Hyppigheden er ukendt (se pkt. 4.4).

### Ændringer i serum-kreatinin

Bictegravir har vist sig at øge serumkreatinin på grund af hæmning af den tubulære sekretion af kreatinin; disse ændringer vurderes imidlertid ikke at være af klinisk relevans, da de ikke afspejler nogen ændring i den glomerulære filtrationshastighed. Stigninger i serumkreatinin forekom ved uge 4

af behandlingen og forblev stabil til og med uge 144. I studie GS-US-380-1489 og GS-US-380-1490 steg gennemsnitlig (Q1, Q3) serumkreatinin med 0,11 (0,03; 0,19) mg/dl (9,7 [2,7; 16,8]  $\mu\text{mol/l}$ , 0,11 (0,04; 0,19) mg/dl (9,7 [3,5; 16,8]  $\mu\text{mol/l}$ ) og 0,12 (0,06; 0,21) mg/dl (10,6 [5,3; 18,6]  $\mu\text{mol/l}$ ) fra baseline til uge 144 i grupperne, der fik hhv. Biktarvy, abacavir/dolutegravir/lamivudin og dolutegravir + emtricitabin/tenofovirafenamid. Der var ingen seponeringer på grund af renale bivirkninger til og med uge 144 hos patienter, som fik Biktarvy i de kliniske studier.

#### *Ændringer i bilirubin*

I studie GS-US-380-1489 og GS-US-380-1490 blev der set stigninger i total bilirubin hos 17 % af de behandlingsnaive patienter, der fik Biktarvy til og med uge 144. Stigningerne var primært af grad 1 (12 %) og grad 2 (4 %) ( $\geq 1,0$  til  $2,5 \times$  øvre normalgrænse [ULN]), og de var ikke forbundet med hepatiske bivirkninger eller andre leverrelaterede laboratorieabnormiteter. Fem patienter, som fik Biktarvy (1 %) havde grad 3 stigninger i bilirubin, der ikke blev anset som relateret til studielægemidlet. Der var ingen seponeringer på grund af hepatiske bivirkninger til og med uge 144 i de kliniske studier med Biktarvy.

#### *Pædiatrisk population*

Biktarvys sikkerhed blev vurderet hos 50 hiv1-inficerede unge i alderen 12 til  $< 18$  år, som vejede  $\geq 35$  kg til og med uge 96 (48 ugers hovedfase og 48 ugers forlængelse), hos 50 børn i alderen 6 til  $< 12$  år, som vejede  $\geq 25$  kg til og med uge 96 (48 ugers hovedfase og 48 ugers forlængelse), og hos 22 børn i alderen  $\geq 2$  år, som vejede  $\geq 14$  til  $< 25$  kg til og med uge 24 i et ikke-blindet klinisk studie (GS-US-380-1474). I dette studie blev der ikke observeret nogen nye bivirkninger hos pædiatriske forsøgspersoner i alderen 2 år og derover, der lever med hiv 1 sammenlignet med voksne forsøgspersoner, der lever med hiv 1. Der blev ikke indsamlet knoglemineraltæthedsdata i dette studie. Reduktioner i BMD i spina og TBLH  $\geq 4$  % er blevet rapporteret hos pædiatriske patienter, der fik produkter indeholdende tenofovirafenamid i 48 uger (se pkt. 4.4).

#### Andre særlige populationer

##### *Patienter med samtidig infektion med hepatitis B*

Hos 16 voksne med samtidig infektion med hiv/HBV, som fik Biktarvy (8 behandlingsnaive voksne med hiv/HBV i studie GS-US-380-1490; 8 hiv/HBV-supprimerede voksne i studie GS-US-380-1878), var sikkerhedsprofilen af Biktarvy den samme som hos patienter med hiv 1-monoinfektion (se pkt. 5.1).

##### *Ældre*

Studierne GS-US-380-1844, GS-US-380-1878 og det dedikerede studie GS-US-380-4449 hos patienter i alderen  $\geq 65$  år (evaluering af 86 virologisk suppresserede hiv 1-inficerede patienter i alderen  $\geq 65$  år) omfattede 111 patienter i alderen  $\geq 65$  år, som fik Biktarvy. Der blev ikke observeret forskelle i sikkerhedsprofilen hos disse patienter.

##### *Patienter med nedsat nyrefunktion*

Emtricitabin + tenofovirafenamids sikkerhed blev vurderet i et enarmet, ikke-blindet, klinisk studie (GS-US-292-1825), hvor 55 virologisk suppresserede hiv 1-inficerede patienter med nyresygdom i slutstadiet ( $\text{eGFR}_{\text{CG}} < 15$  ml/min) i kronisk hæmodialyse fik emtricitabin + tenofovirafenamid sammen med elvitegravir + cobicistat som en fastdosis kombinationstablet i 96 uger. I studiets forlængelsesfase skiftede 10 patienter til Biktarvy i 48 uger. Der blev ikke identificeret yderligere bivirkninger hos patienter med nyresygdom i slutstadiet i kronisk hæmodialyse i dette studie (se pkt. 4.4 og 5.2).

##### *Graviditet*

Biktarvy blev vurderet i et klinisk studie, hvor 33 virologisk suppresserede hiv 1-inficerede (hiv-1 RNA  $< 50$  kopier/ml) gravide voksne fik 50 mg/200 mg/25 mg Biktarvy en gang dagligt fra andet og tredje trimester til og med postpartum. Der var ingen nye sikkerhedsfund sammenlignet med Biktarvys kendte sikkerhedsprofil hos hiv 1-inficerede voksne.

## Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

## **4.9 Overdosering**

Ved overdosering skal patienten monitoreres for tegn på toksicitet (se pkt. 4.8). Behandling af overdosering med Biktarvy består af generel støttebehandling, herunder overvågning af vitale tegn og observation af patientens kliniske status.

Der er ingen specifik antidot mod overdosering med Biktarvy. Da bictegravir har en høj bindingsgrad til plasmaproteiner, fjernes det sandsynligvis ikke i betydelig grad ved hæmodialyse eller peritonealdialyse. Emtricitabin kan fjernes ved hæmodialyse, som fjerner cirka 30 % af emtricitabindosen i løbet af en 3-timers dialyseperiode, der opstartes inden for 1,5 time efter dosering af emtricitabin. Tenofovir fjernes effektivt ved hæmodialyse med en ekstraktionskoefficient på ca. 54 %. Det vides ikke, om emtricitabin eller tenofovir kan fjernes ved peritonealdialyse.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antivirale midler til systemisk brug; antivirale midler til behandling af hiv-infektioner, kombinationer. ATC-kode: J05AR20

#### Virkningsmekanisme og farmakodynamisk virkning

Bictegravir er en integrasestængtransferhæmmer (INSTI, *integrase strand transfer inhibitor*), der bindes til det integraseaktive site og blokerer trinnet med stængtransfer i forbindelse med den retrovirale integration af deoxyribonukleinsyre (dna), som er nødvendigt for hiv-replikationscyklussen. Bictegravir har aktivitet mod hiv 1 og hiv 2.

Emtricitabin er en nukleosid-revers transkriptasehæmmer (NRTI, *nucleoside reverse transcriptase inhibitor*) og nukleosidanalog af 2'-deoxycytidin. Emtricitabin fosforyleres af celleenszymer til at danne emtricitabintriphosphat. Emtricitabintriphosphat hæmmer hiv-replikation via indbygning i viralt dna af hiv-revers transkriptase (RT), hvilket resulterer i dna-kædeblokering. Emtricitabin har aktivitet mod hiv 1-, hiv 2- og HBV.

Tenofoviralafenamid er en nukleotid-revers transkriptasehæmmer (NtRTI, *nucleotide reverse transcriptase inhibitor*) og et fosfonamidat-prodrug for tenofovir (2'-deoxyadenosinmonophosphat-analog). Tenofoviralafenamid er permeabelt i cellerne, og som følge af en øget plasmastabilitet og intracellulær aktivering via hydrolyse af cathepsin A er tenofoviralafenamid mere effektivt end tenofovirdisoproxil til at overføre tenofovir til perifere mononukleære blodceller (PBMC'er, *peripheral blood mononuclear cells*) (herunder lymfocytter og andre hiv-målceller) og makrofager. Intracellulært tenofovir fosforyleres dernæst til den farmakologisk aktive metabolit tenofovirdiphosphat. Tenofovirdiphosphat hæmmer hiv-replikation via indbygning i viralt dna af hiv-RT, hvilket resulterer i dna-kædeblokering. Tenofovir har aktivitet mod hiv 1-, hiv 2- og HBV-virus.

#### Antiviral aktivitet *in vitro*

Den antivirale aktivitet af bictegravir mod isolater af hiv 1 fra laboratoriet og klinikken blev vurderet i lymfoblastoide cellerlinjer, PBMC'er, primære monocyt-/makrofagceller og CD4+ T-lymfocytter. De 50 % effektive koncentrationsværdier (EC<sub>50</sub>) for bictegravir var i intervallet < 0,05 til 6,6 nM. Det proteinjusterede EC<sub>95</sub> af bictegravir var 361 nM (0,162 µg/ml) for vildtype-hiv 1-virus. Bictegravir



udviste antiviral aktivitet i cellekultur mod hiv 1-gruppen (M, N, O), herunder undertype A, B, C, D, E, F og G ( $EC_{50}$ -værdierne var i intervallet fra  $< 0,05$  til  $1,71$  nM), og aktivitet mod hiv 2 ( $EC_{50} = 1,1$  nM).

Den antivirale aktivitet af emtricitabin mod isolater af hiv 1 fra laboratoriet og klinikken blev vurderet i lymfoblastoide cellelinjer, MAGI-CCR5-cellelinjen og PBMC'er.  $EC_{50}$ -værdierne for emtricitabin var i intervallet fra  $0,0013$  til  $0,64$   $\mu$ M. Emtricitabin viste antiviral aktivitet i cellekultur mod hiv 1-kladerne A, B, C, D, E, F og G ( $EC_{50}$ -værdier var i intervallet fra  $0,007$  til  $0,075$   $\mu$ M) og viste stammespecifik aktivitet mod hiv 2 ( $EC_{50}$ -værdier var i intervallet fra  $0,007$  til  $1,5$   $\mu$ M).

Den antivirale aktivitet af tenofovirafafenamid mod isolater af hiv 1 undertype B fra laboratoriet og klinikken blev vurderet i lymfoblastoide cellelinjer, PBMC'er, primære monocyt-/makrofage celler og CD4+ T-lymfocytter.  $EC_{50}$ -værdierne for tenofovirafafenamid var i intervallet fra  $2,0$  til  $14,7$  nM. Tenofovirafafenamid viste antiviral aktivitet i cellekultur mod alle hiv 1-grupperne (M, N og O), herunder undertype A, B, C, D, E, F og G ( $EC_{50}$ -værdier var i intervallet fra  $0,10$  til  $12,0$  nM) og viste stammespecifik aktivitet mod hiv 2 ( $EC_{50}$ -værdier var i intervallet fra  $0,91$  til  $2,63$  nM).

### Resistens

#### *In vitro*

Hiv 1-isolater med reduceret følsomhed over for bicitegravir er blevet selekteret i cellekultur. I én selektion fremkom aminosyresubstitutionerne M50I og R263K, og den fænotypiske følsomhed over for bicitegravir blev reduceret 1,3-, 2,2- og 2,9-foldigt for hhv. M50I, R263K og M50I + R263K. I en anden selektion fremkom aminosyresubstitutionerne T66I og S153F, og den fænotypiske følsomhed over for bicitegravir ændredes 0,4-, 1,9- og 0,5-foldigt for hhv. T66I, S153F og T66I + S153F.

Hiv 1-isolater med reduceret følsomhed over for emtricitabin er blevet selekteret i cellekultur og havde M184V/I-mutationer i hiv 1-RT.

Hiv 1-isolater med reduceret følsomhed over for tenofovirafafenamid er blevet selekteret i cellekultur og havde K65R-mutationen i hiv 1-RT; desuden blev der forbigående observeret en K70E-mutation i hiv 1-RT. Hiv 1-isolater med K65R-mutationen har en lav grad af nedsat følsomhed over for abacavir, emtricitabin, tenofovir og lamivudin. *In vitro*-selektionsstudier vedrørende lægemiddelresistens med tenofovirafafenamid har ikke vist udvikling af høj grad af resistens efter længerevarende dyrkning.

#### *In vivo*

Hos behandlingsnaive patienter (studie GS-US-380-1489 og GS-US-380-1490) til og med uge 144 af den dobbeltblindede fase eller 96 uger af den ikke-blindede forlængelsesfase havde ingen af patienterne, der fik Biktarvy, med hiv 1-RNA  $\geq 200$  kopier/ml på tidspunktet for bekræftet virologisk svigt eller tidlig seponering af studielægemidlet, hiv 1 med fremkomst af genotypisk eller fænotypisk resistens over for bicitegravir, emtricitabin eller tenofovirafafenamid under behandlingen i den endelige resistensanalysepopulation ( $n = 11$  med data). På tidspunktet for indtræden i studiet havde én behandlingsnaiv patient præeksisterende INSTI-resistens-associerede mutationer Q148H + G140S og havde hiv 1-RNA  $< 50$  kopier/ml ved uge 4 til og med uge 144. Derudover havde 6 patienter præeksisterende INSTI-resistens-associeret mutation T97A; alle havde hiv 1-RNA  $< 50$  kopier/ml ved uge 144 eller patientens sidste besøg.

Hos virologisk suppresserede patienter (studie GS-US-380-1844 og GS-US-380-1878) havde ingen af patienterne, der fik Biktarvy, med hiv 1-RNA  $\geq 200$  kopier/ml på tidspunktet for bekræftet virologisk svigt, i uge 48 eller tidlig seponering af studielægemidlet, hiv 1 med fremkomst af genotypisk eller fænotypisk resistens over for bicitegravir, emtricitabin eller tenofovirafafenamid under behandlingen i den endelige resistensanalysepopulation ( $n = 2$ ).

#### *Krydsresistens*

Følsomheden over for bicitegravir blev testet mod 64 INSTI-resistente kliniske isolater (20 med enkelte substitutioner og 44 med 2 eller flere substitutioner). Ud af disse havde alle enkelt- og dobbeltmutantisolater uden Q148H/K/R og 10 ud af 24 isolater med Q148H/K/R med yderligere

INSTI-resistensassocierede substitutioner  $\leq 2,5$ -foldigt reduceret følsomhed over for bictegravir;  $> 2,5$ -foldigt reduceret følsomhed over for bictegravir blev observeret for 14 af de 24 isolater, der indeholdt G140A/C/S- og Q148H/R/K-substitutioner i integrase. Blandt disse havde 9 ud af de 14 isolater yderligere mutationer ved L74M, T97A eller E138A/K. I et separat studie havde *site-directed* mutanter med G118R og T97A+G118R hhv. 3,4- og 2,8-foldigt reduceret følsomhed for bictegravir. Relevansen af disse in vitro-data vedrørende krydsresistens er endnu ikke klarlagt i klinisk praksis.

Bictegravir udviste ækvivalent antiviral aktivitet mod 5 non-nukleosid revers transkriptasehæmmer (NNRTI)-resistente, 3 NRTI-resistente og 4 proteasehæmmer (PI)-resistente hiv 1-mutantkloner sammenlignet med vildtype-stammen.

Emtricitabin-resistente vira med M184V/I-substitution var krydsresistente over for lamivudin, men havde bevaret følsomhed for didanosin, stavudin, tenofovir og zidovudin.

K65R- og K70E-mutationer resulterer i nedsat følsomhed for abacavir, didanosin, lamivudin, emtricitabin og tenofovir, men de bevarer følsomhed for zidovudin. Multinukleosid-resistent hiv 1 med en T69S dobbelt indsætningsmutation eller med et Q151M-mutationskompleks, der omfattede K65R, viste en nedsat følsomhed over for tenofovirafenamid.

### Kliniske data

Virkningen og sikkerheden af Biktarvy hos hiv 1-inficerede, behandlingsnaive voksne er baseret på data fra to randomiserede, dobbeltblindede, aktivt kontrollerede studier af 48 ugers og 144 ugers varighed, GS-US-380-1489 (n = 629) og GS-US-380-1490 (n = 645). Desuden foreligger der yderligere effekt- og sikkerhedsdata fra voksne, som fik ikke-blindet Biktarvy i yderligere 96 uger efter uge 144 i en valgfri forlængelsesfase af disse studier (n = 1025).

Virkningen og sikkerheden af Biktarvy hos virologisk supprimerede hiv 1-inficerede voksne er baseret på data fra et randomiseret, dobbeltblindet, aktivt kontrolleret studie af 48 ugers varighed, GS-US-380-1844 (n = 563), og et randomiseret, aktivt kontrolleret, ublandet studie, GS-US-380-1878 (n = 577).

#### *Hiv 1-inficerede, behandlingsnaive patienter*

I studie GS-US-380-1489 blev patienterne randomiseret i forholdet 1:1 til at få enten bictegravir/emtricitabin/tenofovirafenamid (B/F/TAF) (n = 314) eller abacavir/dolutegravir/lamivudin (600/50/300 mg) (n = 315) én gang dagligt. I studie GS-US-380-1490 blev patienterne randomiseret i forholdet 1:1 til at få enten B/F/TAF (n = 320) eller dolutegravir + emtricitabin/tenofovirafenamid (50+200/25 mg) (n = 325) én gang dagligt.

I studie GS-US-380-1489 og GS-US-380-1490 var gennemsnitsalderen 35 år (interval 18-77), 89 % var mænd, 58 % var hvide, 33 % var sorte og 3 % var asiater. Fireogtyve procent (24 %) af patienterne blev identificeret som latinamerikanere. Forekomsten af forskellige undertyper var sammenlignelig på tværs af alle tre behandlingsgrupper, med undertype B som dominerende i begge grupper; 11 % var ikke undertype B. Gennemsnitligt hiv 1-rna i plasma ved *baseline* var 4,4 log<sub>10</sub>-kopier/ml (interval 1,3-6,6). Gennemsnitligt CD4<sup>+</sup> celletal ved *baseline* var 460 celler/mm<sup>3</sup> (interval 0-1.636), og 11 % havde CD4<sup>+</sup> celletal under 200 celler/mm<sup>3</sup>. Atten procent af patienterne havde en virusmængde over 100 000 kopier/ml ved *baseline*. I begge studier blev patienterne stratificeret efter hiv 1-rna ved *baseline* (under eller lig med 100 000 kopier/ml; over 100 000 kopier/ml til under eller lig med 400 000 kopier/ml; eller over 400 000 kopier/ml), efter CD4<sup>+</sup> celletal (under 50 celler/μl, 50-199 celler/μl, eller over eller lig med 200 celler/μl) og efter region (USA eller uden for USA).

Behandlingsresultaterne fra studie GS-US-380-1489 og GS-US-380-1490 til og med uge 48 og 144 er præsenteret i tabel 3.

**Tabel 3: Samlede virologiske resultater i studie GS-US-380-1489 og GS-US-380-1490 ved uge 48<sup>a</sup> og 144<sup>b</sup>**

|                                                                                                                                  | Uge 48                            |                                           |                                          | Uge 144                           |                                           |                                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------|
|                                                                                                                                  | B/F/TAF<br>(n = 634) <sup>c</sup> | ABC/DTG/<br>3TC<br>(n = 315) <sup>d</sup> | DTG +<br>F/TAF<br>(n = 325) <sup>e</sup> | B/F/TAF<br>(n = 634) <sup>c</sup> | ABC/DTG/<br>3TC<br>(n = 315) <sup>d</sup> | DTG +<br>F/TAF<br>(n = 325) <sup>e</sup> |
| <b>Hiv 1-rna &lt; 50 kopier/ml</b>                                                                                               | 91 %                              | 93 %                                      | 93 %                                     | 82 %                              | 84 %                                      | 84 %                                     |
| Behandlingsforskel<br>(95 % CI) B/F/TAF vs.<br>komparator                                                                        | -                                 | -2,1 %<br>(-5,9 % til<br>1,6 %)           | -1,9 %<br>(-5,6 % til<br>1,8 %)          | -                                 | -2,7 %<br>(-7,8 % til<br>2,4 %)           | -1,9 %<br>(-7,0 % til<br>3,1 %)          |
| <b>Hiv 1-rna ≥ 50 kopier/ml<sup>f</sup></b>                                                                                      | 3 %                               | 3 %                                       | 1 %                                      | 3 %                               | 3 %                                       | 3 %                                      |
| <b>Ingen virologiske data<br/>ved uge 48- eller 144-<br/>vinduet</b>                                                             | 6 %                               | 4 %                                       | 6 %                                      | 16 %                              | 13 %                                      | 13 %                                     |
| Seponerede<br>studiemedicin som<br>følge af AE eller død <sup>g</sup>                                                            | <1 %                              | 1 %                                       | 1 %                                      | 2 %                               | 2 %                                       | 3 %                                      |
| Seponerede<br>studiemedicin som<br>følge af andre årsager,<br>og sidste tilgængelige<br>hiv 1-rna<br>< 50 kopier/ml <sup>h</sup> | 4 %                               | 3 %                                       | 4 %                                      | 13 %                              | 11 %                                      | 9 %                                      |
| Manglende data i<br>tidsvinduet, men får<br>studiemedicin                                                                        | 2 %                               | <1 %                                      | 1 %                                      | 1 %                               | <1 %                                      | 1 %                                      |
| <b>Andel (%) patienter med<br/>hiv 1-rna &lt; 50 kopier/ml<br/>pr. undergruppe</b>                                               |                                   |                                           |                                          |                                   |                                           |                                          |
| Virusmængde ved <i>baseline</i><br>≤ 100 000 kopier/ml                                                                           | 92 %                              | 94 %                                      | 93 %                                     | 82 %                              | 86 %                                      | 84 %                                     |
| > 100 000 kopier/ml                                                                                                              | 87 %                              | 90 %                                      | 94 %                                     | 79 %                              | 74 %                                      | 83 %                                     |
| CD4+ celletal ved <i>baseline</i><br>< 200 celler/mm <sup>3</sup>                                                                | 90 %                              | 81 %                                      | 100 %                                    | 80 %                              | 69 %                                      | 91 %                                     |
| ≥ 200 celler/mm <sup>3</sup>                                                                                                     | 91 %                              | 94 %                                      | 92 %                                     | 82 %                              | 86 %                                      | 83 %                                     |
| <b>Hiv 1-rna &lt; 20 kopier/ml</b>                                                                                               | 85 %                              | 87 %                                      | 87 %                                     | 78 %                              | 82 %                                      | 79 %                                     |

ABC = abacavir DTG = dolutegravir 3TC = lamivudin F/TAF = emtricitabin/tenofovirafafenamid

a Uge 48-vindue var fra dag 295 til 378 (inklusive).

b Uge 144-vindue var fra dag 967 til 1050 (inklusive).

c Samlet fra studie GS-US-380-1489 (n = 314) og studie GS-US-380-1490 (n = 320).

d Studie GS-US-380-1489.

e Studie GS-US-380-1490.

f Omfattede patienter, som havde ≥ 50 kopier/ml i uge 48- eller 144-vinduet, patienter, som afbrød behandlingen tidligt som følge af manglende eller svigtende virkning (n = 0), patienter, som afbrød behandlingen af andre årsager end en *adverse event* (AE), død eller manglende eller svigtende virkning (B/F/TAF n = 12 og 15; ABC/DTG/3TC n = 2 og 7; DTG+F/TAF n = 3 og 6, hhv. ved uge 48 og 144), og som på tidspunktet for seponering havde en virusmængde på ≥ 50 kopier/ml.

g Omfatter patienter, som afbrød behandlingen som følge af en AE eller død på et tidspunkt fra dag 1 og i løbet af tidsvinduet, hvis dette ikke resulterede i virologiske data om behandlingen i løbet af det specificerede tidsvindue.

h Omfatter patienter, som afbrød behandlingen af andre årsager end en AE, død eller manglende eller svigtende virkning, f.eks. tilbagetrækning af samtykke, tabt for opfølgning osv.

B/F/TAF var non-inferiør, hvad angik opnåelse af hiv 1-rna < 50 kopier/ml, både ved uge 48 og 144 i forhold til hhv. abacavir/dolutegravir/lamivudin og dolutegravir + emtricitabin/tenofovirafafenamid. Behandlingsresultaterne mellem behandlingsgrupperne var ensartede på tværs af undergrupper ud fra alder, køn, race, virusmængde ved *baseline*, CD4+ celletal ved *baseline* og region.

I studie GS-US-380-1489 og GS-US-380-1490 var den gennemsnitlige stigning i CD4+ celletal ved uge 144 i forhold til *baseline* 288, 317 og 289 celler/mm<sup>3</sup> i de samlede grupper med hhv. B/F/TAF, abacavir/dolutegravir/lamivudin og dolutegravir + emtricitabin/tenofovirafafenamid.

I den valgfrie 96-ugers ikke-blindede forlængelsesfase af studie GS-US-380-1489 og GS-US-380-1490 blev højere rater af virologisk suppression opnået og vedligeholdt.

#### *Hiv 1-inficerede, virologisk supprimerede patienter*

I studie GS-US-380-1844 blev virkningen og sikkerheden ved skift fra et regime med dolutegravir + abacavir/lamivudin eller abacavir/dolutegravir/lamivudin til B/F/TAF vurderet i et randomiseret, dobbeltblindet studie af virologisk supprimerede (hiv 1-rna < 50 kopier/ml) hiv 1-inficerede voksne (n = 563). Patienterne skulle have haft stabil supprimering (hiv 1-rna < 50 kopier/ml) med deres regime ved *baseline* i mindst 3 måneder, før de gik ind i studiet. Patienterne blev randomiseret i forholdet 1:1 til enten at skifte til B/F/TAF ved *baseline* (n = 282) eller til at forblive på deres antiretrovirale regime ved *baseline* (n = 281). Patienterne havde en gennemsnitsalder på 45 år (interval 20-71), 89 % var mænd, 73 % var hvide og 22 % var sorte. Sytten procent (17 %) af patienterne blev identificeret som latinamerikanske. Forekomsten af forskellige hiv 1-undertyper var sammenlignelig i behandlingsgrupperne, med undertype B som dominerende i begge grupper; 5 % var ikke undertype B. Det gennemsnitlige CD4<sup>+</sup> celletal ved *baseline* var 723 celler/mm<sup>3</sup> (interval 124-2444).

I studie GS-US-380-1878 blev virkningen og sikkerheden ved skift fra enten abacavir/lamivudin eller emtricitabin/tenofoviridisoproxilfumarat (200/300 mg) plus atazanavir eller darunavir (boostet med enten cobicistat eller ritonavir) til B/F/TAF vurderet i et randomiseret, ublindt studie med virologisk supprimerede hiv 1-inficerede voksne (n = 577). Patienterne skulle have haft stabil supprimering med deres regime ved *baseline* i mindst 6 måneder og måtte ikke have modtaget tidligere behandling med nogen INSTI. Patienterne blev randomiseret i forholdet 1:1 til enten at skifte til B/F/TAF (n = 290) eller til at forblive på deres antiretrovirale regime ved *baseline* (n = 287). Patienterne havde en gennemsnitsalder på 46 år (interval 20-79), 83 % var mænd, 66 % var hvide og 26 % var sorte. Nitten procent (19 %) af patienterne blev identificeret som latinamerikanske. Det gennemsnitlige CD4<sup>+</sup> celletal ved *baseline* var 663 celler/mm<sup>3</sup> (interval 62-2582). Forekomsten af forskellige undertyper var sammenlignelig i behandlingsgrupperne, med undertype B som dominerende i begge grupper; 11 % var ikke undertype B. Patienterne blev stratificeret efter tidligere behandlingsregime. Ved screeningen fik 15 % af patienterne abacavir/lamivudin plus atazanavir eller darunavir (boostet med enten cobicistat eller ritonavir), og 85 % af patienterne fik emtricitabin/tenofoviridisoproxilfumarat plus atazanavir eller darunavir (boostet med enten cobicistat eller ritonavir).

Behandlingsresultaterne fra studie GS-US-380-1844 og GS-US-380-1878 til og med uge 48 er vist i tabel 4.

**Tabel 4: Virologiske resultater af studie GS-US-380-1844 og GS-US-380-1878 ved uge 48<sup>a</sup>**

|                                             | Studie GS-US-380-1844     |                          | Studie GS-US-380-1878    |                                                                       |
|---------------------------------------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
|                                             | B/F/TAF<br>(n = 282)      | ABC/DTG/3TC<br>(n = 281) | B/F/TAF<br>(n = 290)     | ATV- eller DRV-<br>baseret regime<br>ved <i>baseline</i><br>(n = 287) |
| <b>Hiv 1-rna &lt; 50 kopier/ml</b>          | 94 %                      | 95 %                     | 92 %                     | 89 %                                                                  |
| Behandlingsforskel (95 % CI)                | -1,4 % (-5,5 % til 2,6 %) |                          | 3,2 % (-1,6 % til 8,2 %) |                                                                       |
| <b>Hiv 1-rna ≥ 50 kopier/ml<sup>b</sup></b> | 1 %                       | < 1 %                    | 2 %                      | 2 %                                                                   |
| Behandlingsforskel (95 % CI)                | 0,7 % (-1,0 % til 2,8 %)  |                          | 0,0 % (-2,5 % til 2,5 %) |                                                                       |

|                                                                                                                   | Studie GS-US-380-1844 |                          | Studie GS-US-380-1878 |                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|--------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                   | B/F/TAF<br>(n = 282)  | ABC/DTG/3TC<br>(n = 281) | B/F/TAF<br>(n = 290)  | ATV- eller DRV-<br>baseret regime<br>ved <i>baseline</i><br>(n = 287) |
| <b>Ingen virologiske data ved ude 48-vinduet</b>                                                                  | 5 %                   | 5 %                      | 6 %                   | 9 %                                                                   |
| Seponerede studiemedicin som følge af AE eller død og sidste tilgængelige hiv 1-rna < 50 kopier/ml                | 2 %                   | 1 %                      | 1 %                   | 1 %                                                                   |
| Seponerede studiemedicin som følge af andre årsager, og sidste tilgængelige hiv 1-rna < 50 kopier/ml <sup>c</sup> | 2 %                   | 3 %                      | 3 %                   | 7 %                                                                   |
| Manglende data i tidsvinduet, men får studiemedicin                                                               | 2 %                   | 1 %                      | 2 %                   | 2 %                                                                   |

ABC = abacavir      ATV = atazanavir      DRV = darunavir      DTG = dolutegravir      3TC = lamivudin

a Uge 48-vinduet var mellem dag 295 og 378 (inkludativ).

b Omfattede patienter, som havde  $\geq 50$  kopier/ml i uge 48-vinduet, patienter, som afbrød behandlingen tidligt som følge af manglende eller svigtende virkning, patienter, som afbrød behandlingen af andre årsager end manglende eller svigtende virkning, og som på tidspunktet for seponering havde en virusmængde på  $\geq 50$  kopier/ml.

c Omfatter patienter, som afbrød behandlingen af andre årsager end en AE, død eller manglende eller svigtende virkning, f.eks. tilbagetrækning af samtykke, tabt for opfølgning osv.

B/F/TAF var non-inferiør i forhold til kontrolregimet i begge studier. Behandlingsresultaterne mellem behandlingsgrupperne var ensartede på tværs af undergrupper ud fra alder, køn, race og region.

Ved uge 48 i GS-US-380-1844 var den gennemsnitlige ændring i forhold til *baseline* i CD4<sup>+</sup> celletallet -31 celler/mm<sup>3</sup> hos de patienter, der skiftede til B/F/TAF, og 4 celler/mm<sup>3</sup> hos de patienter, der forblev på abacavir/dolutegravir/lamivudin. Ved uge 48 i GS-US-380-1878 var den gennemsnitlige ændring i forhold til *baseline* i CD4<sup>+</sup> celletallet 25 celler/mm<sup>3</sup> hos de patienter, der skiftede til B/F/TAF, og 0 celler/mm<sup>3</sup> hos de patienter, der forblev på deres regime ved *baseline*.

#### *Patienter, der er co-inficeret med hiv og HBV*

Antallet af patienter med samtidig hiv- og HBV-infektion, der er blevet behandlet med B/F/TAF, er begrænset. I studie GS-US-380-1490 blev 8 patienter med samtidig hiv/HBV-infektion ved *baseline* randomiseret til at få B/F/TAF. Ved uge 48 var 7 patienter HBV-supprimerede (HBV-dna < 29 IE/ml) og havde hiv 1-rna < 50 kopier/ml. Der manglede HBV-dna-data for én patient ved uge 48. Ved uge 144 var 5 patienter HBV-supprimerede og havde hiv 1-rna < 50 kopier/ml. Der manglede HBV-dna-data for tre patienter ved uge 144 (1 tabt for opfølgning fra uge 48, 1 tabt for opfølgning efter uge 72, og 1 tabt for opfølgning efter uge 120).

Ved uge 48 i studie GS-US-380-1878 havde 100 % (8/8) af patienterne med samtidig infektion med hiv/HBV ved *baseline* i B/F/TAF-armen opretholdt HBV-dna < 29 IE/ml (manglende = ekskluderet analyse) og hiv-rna < 50 kopier/ml.

#### *Graviditet*

I studie GS-US-380-5310 blev farmakokinetikken, virkning og sikkerhed, for B/F/TAFs, en gang dagligt, vurderet i et ikke-blindet klinisk studie hos virologisk suppresserede gravide voksne med hiv 1 fra andet eller tredje trimester til og med postpartum (n = 33). Alle 32 voksne deltagere, som gennemførte studiet, opretholdt virussuppression under graviditeten, ved fødslen og til og med uge 18 postpartum. Det mediane (Q1, Q3) CD4<sup>+</sup> celletal ved *baseline* var 558 (409, 720) celler/μl, og den mediane (Q1, Q3) ændring i CD4<sup>+</sup> celletal fra *baseline* til uge 12 postpartum var 159 (27, 296) celler/μl. Alle 29 nyfødte deltagere havde negativ/ikke påviselig hiv 1-PCR resultater ved fødslen og/eller 4- til 8-ugers alderen.

## Pædiatrisk population

I studie GS-US-380-1474 blev B/F/TAFs farmakokinetik, sikkerhed og virkning vurderet hos virologisk suppresserede børn og unge med hiv i alderen 12 til < 18 år ( $\geq 35$  kg) ( $n = 50$ ), i alderen 6 til < 12 år ( $\geq 25$  kg) ( $n = 50$ ) og  $\geq 2$  år ( $\geq 14$  til < 25 kg) ( $n = 22$ ).

Kohorte 1: Virologisk suppresserede unge ( $n = 50$ ; 12 til < 18 år,  $\geq 35$  kg)

Patienterne i kohorte 1 havde en gennemsnitsalder på 14 år (interval: 12 til 17) og en gennemsnitsvægt ved *baseline* på 51,7 kg (interval: 35 til 123), 64 % var hunkøn, 27 % var asiater og 65 % var sorte. Median CD4<sup>+</sup> celletal var 750 celler/mm<sup>3</sup> (interval: 337 til 1207) og median CD4<sup>+</sup> % var 33 % (interval: 19 % til 45 %) ved *baseline*.

Efter skift til B/F/TAF forblev 98 % (49/50) af patienterne i kohorte 1 suppresseret (hiv 1-rna < 50 kopier/ml) ved uge 48. Den gennemsnitlige ændring i forhold til *baseline* i CD4<sup>+</sup> celletallet ved uge 48 var -22 celler/mm<sup>3</sup>. To ud af 50 patienter opfyldte kriterierne for inklusion i resistensanalysepopulationen til og med uge 48. Der blev ikke registreret nogen fremkomst af resistens til B/F/TAF til og med uge 48.

Kohorte 2: Virologisk suppresserede børn ( $n = 50$ , 6 til < 12 år,  $\geq 25$  kg)

Patienterne i kohorte 2 havde en gennemsnitsalder på 10 år (interval: 6 til 11) og en gennemsnitsvægt ved *baseline* på 31,9 kg (interval: 25 til 69), 54 % var hunkøn, 22 % var asiater og 72 % var sorte. Median CD4<sup>+</sup> celletallet var 898 celler/mm<sup>3</sup> (interval 390 til 1991) og median CD4<sup>+</sup> % var 37 % (interval: 19 % til 53 %) ved *baseline*.

Efter skift til B/F/TAF forblev 98 % (49/50) af patienterne i kohorte 2 suppresseret (hiv 1-rna < 50 kopier/ml) ved uge 48. Den gennemsnitlige ændring i forhold til *baseline* i CD4<sup>+</sup> celletallet ved uge 48 var -40 celler/mm<sup>3</sup>. Ingen patient kvalificerede sig til resistensanalysen til og med uge 48.

Kohorte 3: Virologisk suppresserede børn ( $n = 22$ ,  $\geq 2$  år,  $\geq 14$  kg til < 25 kg)

Patienterne i kohorte 3 havde en gennemsnitsalder på 5 år (interval: 3 til 9) og en gennemsnitsvægt ved *baseline* på 18,8 kg (interval: 14 til 24), 50 % var hunkøn, 23 % var asiater og 73 % var sorte. Median CD4<sup>+</sup> celletallet var 962 celler/mm<sup>3</sup> (interval 365 til 1986) og median CD4<sup>+</sup> % var 32 % (interval: 24 % til 46 %) ved *baseline*.

Efter skift til B/F/TAF forblev 91 % (20/22) af patienterne i kohorte 3 suppresseret (hiv 1-rna < 50 kopier/ml) ved uge 24. Den gennemsnitlige ændring i forhold til *baseline* i CD4<sup>+</sup> celletallet ved uge 24 var -126 celler/mm<sup>3</sup>, og den gennemsnitlige ændring i CD4<sup>+</sup> % fra *baseline* til uge 24 var 0,2 % (interval -7,7 % til 7,5 %). Ingen patient kvalificerede sig til resistensanalysen til og med uge 24.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Biktarvy i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandlingen af human hiv 1-infektion (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

### Absorption

Efter oral administration absorberes bictegravir med opnåelse af maksimale plasmakoncentrationer 2,0-4,0 timer efter administration af B/F/TAF. I forhold til fastende forhold resulterede administration af B/F/TAF sammen med et måltid med enten et moderat fedtindhold (~600 kcal, 27 % fedt) eller et højt fedtindhold (~800 kcal, 50 % fedt) i en stigning i bictegravirs AUC (24 %). Denne moderate ændring vurderes ikke at være af klinisk betydning, og B/F/TAF kan administreres sammen med eller uden mad.

Efter oral administration af B/F/TAF sammen med eller uden mad hos hiv 1-inficerede voksne var de gennemsnitlige (CV%) farmakokinetiske parametre for bicitgravir efter gentagen dosering:  $C_{\max} = 6,15 \mu\text{g/ml}$  (22,9 %),  $AUC_{\tau} = 102 \mu\text{g}\cdot\text{t/ml}$  (26,9 %) og  $C_{\text{trough}} = 2,61 \mu\text{g/ml}$  (35,2 %).

Emtricitabin absorberes hurtigt og i omfattende grad efter oral administration med maksimale plasmakoncentrationer 1,5-2,0 timer efter administration af B/F/TAF. Den gennemsnitlige absolutte biotilgængelighed af emtricitabin fra 200 mg hårde kapsler var 93 %. Den systemiske eksponering for emtricitabin blev ikke påvirket, når emtricitabin blev administreret med mad, og B/F/TAF kan administreres sammen med eller uden mad.

Efter oral administration af B/F/TAF sammen med eller uden mad hos hiv 1-inficerede voksne var de gennemsnitlige (CV%) farmakokinetiske parametre for emtricitabin efter gentagen dosering:  $C_{\max} = 2,13 \mu\text{g/ml}$  (34,7 %),  $AUC_{\tau} = 12,3 \mu\text{g}\cdot\text{t/ml}$  (29,2 %) og  $C_{\text{trough}} = 0,096 \mu\text{g/ml}$  (37,4 %).

Tenofoviralafenamid absorberes hurtigt efter oral administration med maksimale plasmakoncentrationer 0,5-2,0 timer efter administration af B/F/TAF. I forhold til fastende tilstand førte administration af tenofoviralafenamid sammen med et måltid med et moderat fedtindhold (~600 kcal, 27 % fedt) og et måltid med et højt fedtindhold (~800 kcal, 50 % fedt) til en stigning i  $AUC_{\text{last}}$  på hhv. 48 % og 63 %. Disse moderate ændringer vurderes ikke at være af klinisk betydning, og B/F/TAF kan administreres sammen med eller uden mad.

Efter oral administration af B/F/TAF sammen med eller uden mad hos hiv 1-inficerede voksne var de gennemsnitlige (CV%) farmakokinetiske parametre for tenofoviralafenamid efter gentagen dosering:  $C_{\max} = 0,121 \mu\text{g/ml}$  (15,4 %) og  $AUC_{\tau} = 0,142 \mu\text{g}\cdot\text{t/ml}$  (17,3 %).

### Fordeling

*In vitro* var bicitgravirs binding til humane plasmaproteiner > 99 % (fri fraktion ~0,25 %). *In vitro* var forholdet mellem bicitgravirkoncentrationen i humant blod og plasma 0,64.

Emtricitabins binding *in vitro* til humane plasmaproteiner var < 4 % og uafhængig af koncentrationsområdet på 0,02-200  $\mu\text{g/ml}$ . Ved maksimale plasmakoncentrationer var forholdet mellem gennemsnitlig emtricitabinkoncentration i plasma og blodet ~ 1,0 og forholdet mellem gennemsnitlig emtricitabinkoncentration i sæd og plasma var ~ 4,0.

Tenofovirs binding *in vitro* til humane plasmaproteiner er < 0,7 % og uafhængig af koncentrationsområdet på 0,01-25  $\mu\text{g/ml}$ . Tenofoviralafenamids binding *ex-vivo* til humane plasmaproteiner i prøver indsamlet i løbet af kliniske studier var ca. 80 %.

### Biotransformation

Metabolisme er den primære clearancevej for bicitgravir hos mennesker. Fænotypestudier *in vitro* viste, at bicitgravir primært metaboliseres via CYP3A og UGT1A1. Efter oral administration af en enkelt dosis [ $^{14}\text{C}$ ]-bicitgravir indeholdt dosen fra fæces på ~60 % uændret moderstof, desfluoro-hydroxy-BIC-cystein-konjugat og andre mindre oxidative metabolitter. Femogtredive procent af dosen blev genfundet i urinen og bestod primært af glukuronidet af bicitgravir og andre mindre oxidative metabolitter og disses fase II-konjugater. Den renale clearance af uændret moderstof var minimal.

Efter administration af [ $^{14}\text{C}$ ]-emtricitabin blev hele emtricitabin-dosis genfundet i urin (~ 86 %) og i fæces (~ 14 %). 13 % af dosis blev genfundet i urinen som tre formodede metabolitter. Emtricitabins biotransformation omfatter oxidation af thiolandelen til at danne 3'-sulfoxid-diastereomere (~ 9 % af dosen) og forbindelse med glucuronsyre til at danne 2'-O-glucuronid (~ 4 % af dosen). Ingen andre metabolitter kunne identificeres.

Metabolisme er en større eliminationsvej for tenofoviralafenamid hos mennesker. Således metaboliseres > 80 % af en oral dosis. *In vitro*-studier har vist, at tenofoviralafenamid metaboliseres til

tenofovir (primær metabolit) af cathepsin A i PBMC'er (herunder lymfocytter og andre hiv-målceller) og makrofager og af carboxylesterase-1 i hepatocytter. *In vivo* hydrolyseres tenofoviralafenamid i cellerne til at danne tenofovir (primær metabolit), som fosforileres til den aktive metabolit tenofovirdiphosphat. I kliniske studier af mennesker resulterede en 25 mg oral dosis af tenofoviralafenamid i tenofovirdiphosphatkonzentrationer > 4 gange højere i PBMC'er og > 90 % lavere koncentrationer af tenofovir i plasma sammenlignet med en 245 mg oral dosis af tenofovirdisoproxil.

### Elimination

Bictegravir elimineres primært via hepatisk metabolisme. Renal udskillelse af intakt bictegravir er en mindre betydelig eliminationsvej (~1 % af dosis). Bictegravirs halveringstid i plasma var 17,3 timer.

Emtricitabin udskilles primært via nyrerne, både via glomerulusfiltration og aktiv tubulær sekretion. Emtricitabins halveringstid i plasma var cirka 10 timer.

Tenofoviralafenamid elimineres primært efter metabolisme til tenofovir. Tenofoviralafenamid og tenofovir har en median halveringstid i plasma på hhv. 0,51 og 32,37 timer. Tenofovir elimineres fra kroppen af nyrerne, både ved glomerulusfiltration og aktiv tubulær sekretion. Renal udskillelse af intakt tenofoviralafenamid er en mindre eliminationsvej, idet < 1 % af dosen elimineres i urinen.

### Linearitet

Bictegravirs farmakokinetik efter gentagen dosering er dosisproportional i dosisområdet 25 til 100 mg. Emtricitabins farmakokinetik efter gentagen dosering er dosisproportional i dosisområdet 25 til 200 mg. Eksponeringen for tenofoviralafenamid er dosisproportional i dosisområdet 8 mg til 125 mg.

### Andre særlige populationer

#### *Nedsat leverfunktion*

Der blev ikke observeret nogen klinisk relevante forskelle i bictegravirs farmakokinetik hos personer med moderat nedsat leverfunktion. Emtricitabins farmakokinetik er ikke undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion. Imidlertid metaboliseres emtricitabin ikke signifikant af leverenzymen, så påvirkningen af nedsat leverfunktion bør være begrænset. Der blev ikke observeret klinisk relevante ændringer i farmakokinetikken for tenofoviralafenamid eller dets metabolit tenofovir hos patienter med let, moderat eller svært nedsat leverfunktion.

#### *Nedsat nyrefunktion*

##### *Svært nedsat nyrefunktion (estimeret kreatininclearance $\geq 15$ og $< 30$ ml/minut)*

Der blev ikke observeret nogen klinisk relevante forskelle i farmakokinetikken for bictegravir, tenofoviralafenamid eller tenofovir hos raske forsøgspersoner og hos forsøgspersoner med svært nedsat nyrefunktion (estimeret CrCl  $\geq 15$  ml/min og  $< 30$  ml/min) i fase 1-studierne. I et separat fase 1-studie udelukkende med emtricitabin var den gennemsnitlige systemiske emtricitabin-eksponering højere hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (CrCl  $< 30$  ml/min) ( $33,7 \mu\text{g}\cdot\text{t}/\text{ml}$ ) end hos personer med normal nyrefunktion ( $11,8 \mu\text{g}\cdot\text{t}/\text{ml}$ ). Biktarvys sikkerhed er ikke blevet fastlagt hos patienter med estimeret kreatininclearance  $\geq 15$  ml/min og  $< 30$  ml/min.

##### *Nyresygdom i slutstadiet (estimeret kreatininclearance $< 15$ ml/minut)*

Emtricitabin- og tenofovir-eksponering hos 12 patienter med nyresygdom i slutstadiet (estimeret CrCl  $< 15$  ml/min) i kronisk hæmodialyse, som fik emtricitabin + tenofoviralafenamid sammen med elvitegravir + cobicistat som en fastdosis kombinationstablet i Studie GS-US-292-1825 var væsentligt højere end hos patienter med normal nyrefunktion. Der blev ikke observeret klinisk relevante forskelle i farmakokinetikken for tenofoviralafenamid hos patienter med nyresygdom i slutstadiet i kronisk hæmodialyse sammenlignet med dem med normal nyrefunktion. I forlængelsesfasen af Studie GS-US-292-1825 blev der observeret lavere bictegravir  $C_{\text{trough}}$  hos patienter med nyresygdom i slutstadiet, der fik Biktarvy, sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion, men denne forskel



blev ikke anset som klinisk relevant. Der blev ikke identificeret yderligere bivirkninger hos patienter med nyresygdom i slutstadiet i kronisk hæmodialyse i dette studie (se pkt. 4.8).

Der er ingen farmakokinetiske data om bictegravir, emtricitabin eller tenofovirafafenamid hos patienter med nyresygdom i slutstadiet (estimeret CrCl < 15 ml/min), der ikke er i kronisk hæmodialyse. Biktavys sikkerhed er ikke fastlagt hos disse patienter.

#### *Alder, køn og race*

Farmakokinetikken af bictegravir, emtricitabin og tenofovir er ikke blevet vurderet til fulde hos ældre ( $\geq 65$  år). I populationsanalyser, hvor de samlede farmakokinetiske data fra studier med voksne blev anvendt, blev der ikke identificeret nogen klinisk relevante forskelle i eksponeringen for bictegravir, emtricitabin eller tenofovirafafenamid på baggrund af alder, køn eller race.

#### *Pædiatrisk population*

Gennemsnitlig bictegravir  $C_{max}$ , og eksponering for emtricitabin og tenofovirafafenamid (AUC og/eller  $C_{max}$ ), opnået hos 50 børn i alderen 6 til < 12 år ( $\geq 25$  kg), som fik 50 mg/200 mg/25 mg dosis B/F/TAF, og hos 22 børn  $\geq 2$  år ( $\geq 14$  til < 25 kg), som fik 30 mg/120 mg/15 mg dosis B/F/TAF, i studie GS-US-380-1474 var generelt højere end eksponering hos voksne. Eksponeringen for bictegravir, emtricitabin, tenofovirafafenamid og tenofovir hos børn, unge og voksne er angivet i tabel 5.

**Tabel 5: Eksponering for bictegravir, emtricitabin, tenofovirafafenamid og tenofovir hos børn, unge og voksne**

|                                 | Børn $\geq 2$ år<br>$\geq 14$ til < 25 kg <sup>a</sup> | Børn i alderen 6 til<br>< 12 år<br>$\geq 25$ kg <sup>a</sup> | Unge i alderen<br>12 til < 18 år<br>$\geq 35$ kg <sup>a</sup> | Voksne <sup>b</sup>         |
|---------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-----------------------------|
|                                 | B/F/TAF<br>(30 mg/120 mg/15 mg)                        | B/F/TAF<br>(50 mg/200 mg/25 mg)                              |                                                               |                             |
|                                 | n = 12                                                 | n = 25                                                       | n = 24                                                        | n = 77                      |
| <b>BIC</b>                      |                                                        |                                                              |                                                               |                             |
| AUC <sub>tau</sub><br>(ng•t/ml) | 108 364,5 (22,9)                                       | 121 034,2 (36,4)                                             | 109 668,1 (30,6)                                              | 94 227,1 (34,7)             |
| C <sub>max</sub><br>(ng/ml)     | 10 040,0 (19,9)                                        | 10 988,8 (28,3)                                              | 8 087,1 (29,9)                                                | 6 801,6 (30,1)              |
| C <sub>tau</sub><br>(ng/ml)     | 1 924,5 (78,3) <sup>c</sup>                            | 2 366,6 (78,8) <sup>d</sup>                                  | 2 327,4 (48,6)                                                | 2 256,7 (47,3) <sup>g</sup> |
| <b>FTC</b>                      |                                                        |                                                              |                                                               |                             |
| AUC <sub>tau</sub><br>(ng•t/ml) | 14 991,2 (21,9)                                        | 17 565,1 (36,9)                                              | 13 579,1 (21,7)                                               | 12 293,6 (29,2)             |
| C <sub>max</sub><br>(ng/ml)     | 3 849,2 (34,7)                                         | 3 888,4 (31,0)                                               | 2 689,2 (34,0)                                                | 2 127,0 (34,7)              |
| C <sub>tau</sub><br>(ng/ml)     | 210,3 (242,9) <sup>c</sup>                             | 226,7 (322,8) <sup>d</sup>                                   | 64,4 (25,0)                                                   | 96,0 (37,4) <sup>h</sup>    |
| <b>TAF</b>                      |                                                        |                                                              |                                                               |                             |
| AUC <sub>tau</sub><br>(ng•t/ml) | 305,4 (42,6)                                           | 434,5 (94,9) <sup>e</sup>                                    | 347,9 (113,2) <sup>f</sup>                                    | 229,3 (63,0)                |
| C <sub>max</sub><br>(ng/ml)     | 413,8 (31,0)                                           | 581,8 (99,9) <sup>d</sup>                                    | 333,9 (110,6)                                                 | 276,5 (62,4)                |
| C <sub>tau</sub><br>(ng/ml)     | I/R                                                    | I/R                                                          | I/R                                                           | I/R                         |
| <b>TFV</b>                      |                                                        |                                                              |                                                               |                             |
| AUC <sub>tau</sub><br>(ng•t/ml) | 326,6 (23,8)                                           | 427,7 (28,5)                                                 | 333,5 (31,5)                                                  | 292,6 (27,4) <sup>i</sup>   |
| C <sub>max</sub><br>(ng/ml)     | 21,9 (29,2)                                            | 35,5 (89,0)                                                  | 24,0 (64,2)                                                   | 15,2 (26,1) <sup>i</sup>    |
| C <sub>tau</sub><br>(ng/ml)     | 10,3 (30,5) <sup>c</sup>                               | 14,0 (30,2) <sup>d</sup>                                     | 11,1 (32,4)                                                   | 10,6 (28,5) <sup>i</sup>    |

BIC = bictegravir, FTC = emtricitabin, TAF = tenofovirafafenamidfumarat, TFV = tenofovir

I/R = ikke relevant, %CV = procent variationskoefficient

Data er angivet som gennemsnit (%CV).

a Intensive PK-data fra studie GS-US-380-1474

b Intensive PK-data fra studie GS-US-380-1489, GS-US-380-1490, GS-US-380-1844, GS-US-380-1878 for BIC, FTC og TAF PK-eksponering og population PK-data fra studie GS-US-292-0104 og GS-US-292-0111 for TFV PK-eksponering

c n = 11

d n = 24

e n = 22

f n = 23

g n = 75

h n = 74

i n = 841

### Graviditet

Bictegravir, emtricitaben og tenofoviralfenamids plasmaeksponering var lav under graviditet sammenlignet med postpartum, hvorimod eksponering under postpartum var generelt højere end hos voksne, der ikke var gravide (tabel 6). Eksponering var generelt tilsvarende mellem graviditetens andet og tredje trimester. Eksponering var generelt også tilsvarende mellem uge 6 og 12 postpartum. Baseret på eksponerings-responsforholdene for bictegravir, emtricitabin og tenofoviralfenamid anses eksponeringsændringer under graviditet ikke at være klinisk relevante, men specifik doseringsjustering af samtidig administreret orale lægemidler eller tilskud indeholdende polyvalente kationer anbefales hos gravide patienter (se pkt. 4.5).

**Tabel 6: Bictegravir, emtricitabin og tenofoviralfenamids steady-state PK-parametre hos hiv-inficerede virologisk suppresserede gravide kvinder i det tredje trimester og uge 12 postpartum sammenlignet med historiske data hos voksne med hiv 1, der ikke var gravide**

| Parameter<br>gennemsnitlig (CV%)       | Tredje trimester<br>(N=30) | Uge 12 Postpartum<br>(N=32) | Voksne med hiv 1, der<br>ikke var gravide |
|----------------------------------------|----------------------------|-----------------------------|-------------------------------------------|
| <b>Bictegravir</b>                     |                            |                             |                                           |
| $C_{max}$<br>(µg pr. ml)               | 5,37 (25,9)                | 11,0 (24,9)                 | 6,15 (22,9) <sup>b</sup>                  |
| $AUC_{tau}$<br>(µg•t pr. ml)           | 60,2 (29,1)                | 148 (28,5)                  | 102 (26,9) <sup>b</sup>                   |
| Ubunden $AUC_{tau}^a$<br>(µg•t pr. ml) | 0,219 (33,9)               | 0,374 (32,2)                | IT                                        |
| $C_{trough}$<br>(µg pr. ml)            | 1,07 (41,7)                | 3,64 (34,1)                 | 2,61 (35,2) <sup>b</sup>                  |
| <b>Emtricitabin</b>                    |                            |                             |                                           |
| $C_{max}$<br>(µg pr. ml)               | 2,59 (26,5)                | 3,36 (26,9)                 | 2,13 (34,7) <sup>c</sup>                  |
| $AUC_{tau}$<br>(µg•t pr. ml)           | 10,4 (20,3)                | 15,3 (21,9)                 | 12,3 (29,2) <sup>c</sup>                  |
| $C_{trough}$<br>(µg pr. ml)            | 0,05 (27,2)                | 0,08 (33,7)                 | 0,096 (37,4) <sup>c</sup>                 |
| <b>Tenofoviralfenamid</b>              |                            |                             |                                           |
| $C_{max}$<br>(µg pr. ml)               | 0,27 (42,1)                | 0,49 (52,5)                 | 0,121 (15,4) <sup>d</sup>                 |
| $AUC_{tau}$<br>(µg•t pr. ml)           | 0,21 (45,0)                | 0,30 (31,8)                 | 0,142 (17,3) <sup>d</sup>                 |
| Ubunden $AUC_{tau}^a$<br>(µg•t pr. ml) | 0,016 (28,4)               | 0,017 (23,4)                | IT                                        |

CV = variationskoefficient; IT = Ikke tilgængelig

a Beregnet ved rettelse af de individuelle estimeret  $AUC_{tau}$  med den ubundne %-fraktion.

b Fra population PK-analyse i studie 1489, 1490, 1844 og 1878; N = 1193.

c Fra intensive PK-analyse i studie 1489, 1490, 1844 og 1878; N = 77.

d Fra population PK-analyse i studie 1489 og 1490; N = 486.

### 5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Bictegravir var ikke mutagent eller klastogent i konventionelle genotoksicitets-assays.

Bictegravir var ikke karcinogent i et 6-måneders studie med gensplejsede rasH2-mus (med doser op til 100 mg/kg/dag hos hanner og 300 mg/kg/dag hos hunner, hvilket resulterede i eksponeringer, der var cirka 15 og 23 gange højere hos hhv. hanner og hunner end eksponeringen hos mennesker ved brug af den anbefalede dosis til mennesker) eller i et 2-årigt rottestudie (med doser op til 300 mg/kg/dag, hvilket resulterede i eksponeringer, der var cirka 31 gange højere end eksponeringen hos mennesker).

Studier af bictegravir hos aber viste, at leveren var det primære målorgan for toksicitet. Toksiciteten i lever og galdeveje er beskrevet i et 39-ugers studie med en dosering på 1 000 mg/kg/dag, hvilket resulterede i eksponeringer, der var cirka 16 gange højere end eksponeringen hos mennesker ved brug af den anbefalede dosis til mennesker, og var delvist reversibel efter en 4-ugers restitutionsperiode.

Dyrestudier med bictegravir har ikke vist nogen evidens for teratogenicitet eller nogen indvirkning på reproduktionsfunktionen. Hos rotter og kaniner var der ingen toksikologisk signifikante virkninger på de udviklingsrelaterede endepunkter hos afkommet fra moderdyr, der havde fået bictegravir i drægtighedsperioden.

Non-kliniske data for emtricitabin viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogent potentiale samt reproduktions- og udviklingstoksicitet. Emtricitabin har vist lav karcinogent potentiale hos mus og rotter.

Non-kliniske studier af tenofovirafenamid hos rotter og hunde viste, at knogler og nyrer var de primære målorganer for toksicitet. Knogletoksicitet blev observeret som nedsat knoglemineraltæthed hos rotter og hunde ved eksponeringer for tenofovir, der var mindst 43 gange større, end hvad der forventes efter administration af B/F/TAF. En minimal infiltration af histiocytter var til stede i øjet på hunde ved eksponeringer over for hhv. tenofovirafenamid og tenofovir, der var ca. 14 og 43 gange større, end hvad der forventes efter administration af B/F/TAF.

Tenofovirafenamid var ikke mutagent eller klastogent i konventionelle genotoksicitets-assays. Da der er en lavere eksponering for tenofovir hos rotter og mus efter administration af tenofovirafenamid sammenlignet med tenofovirdisoproxil, blev der kun udført karcinogenicitetsstudier og et peri-postnatalt studie hos rotter med tenofovirdisoproxil. Ingen speciel risiko for mennesker blev vist i konventionelle studier af karcinogenicitet og reproduktions- og udviklingstoksicitet. Studier af reproduktionstoksicitet udført hos rotter og kaniner viste ingen virkninger hverken på parrings-, fertilitets-, graviditets- eller fosterparametre. Tenofovirdisoproxil reducerede imidlertid afkommet levedygtighed og vægt i peri-postnatale toksicitetsstudier ved doser, der var toksiske for moderen.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpestoffer**

#### Tabletterne

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)  
Croscarmellosenatrium (E468)  
Magnesiumstearat (E470b)

#### Filmovertræk

Polyvinylalkohol (E203)  
Titandioxid (E171)  
Macrogol (E1521)  
Talcum (E553b)  
Jernoxid, rød (E172)  
Jernoxid, sort (E172)

## 6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

## 6.3 Opbevaringstid

3 år

## 6.4 Særlige opbevaringsforhold

### Tabletbeholder

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt. Hold tabletbeholderen tæt tillukket. Må ikke anvendes, hvis forseglingen over beholderens åbning er brudt eller mangler.

### Blister

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt. Brug ikke tabletterne, hvis folien på blisteren er brudt eller perforeret.

## 6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Fås i følgende pakningskonfigurationer:

### Beholder

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg og 50 mg/200 mg/25 mg tabletter leveres i en hvid, højdensitetspolyethylen (HDPE)-tabletbeholder med børnesikret skruelåg af polypropylen foret med induktionsaktiveret aluminiumsfolie indeholdende 30 filmovertrukne tabletter. Hver tabletbeholder indeholder silicagel-tørremiddel og en vatspiral af polyester.

- Yderkarton, der indeholder 1 flaske med 30 filmovertrukne tabletter
- Yderkarton, der indeholder 90 (3 flasker med 30) filmovertrukne tabletter.

### Blister

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg blisterpakkerne består af en polyvinylchlorid/polyethylen/polychlortrifluorethylen (PVC/PE/PCTFE)-film, forseglet med et aluminiumsfolielåg, der er forsynet med et molekulært tørremiddel i hvert blisterrum.

- Yderkarton, der indeholder 30 filmovertrukne tabletter (4 x blisterkort med 7 filmovertrukne tabletter og 1 x blisterkort med 2 filmovertrukne tabletter).
- Yderkarton, der indeholder 90 (3 blisterpakninger med 30) filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## 6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## 7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/18/1289/001  
EU/1/18/1289/002  
EU/1/18/1289/003  
EU/1/18/1289/004  
EU/1/18/1289/005  
EU/1/18/1289/006

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 21 juni 2018

Dato for seneste fornyelse: 10 januar 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A.   FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR  
      BATCHFRIGIVELSE**
- B.   BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER  
      VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C.   ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
      MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D.   BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED  
      HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF  
      LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Gilead Sciences Ireland UC  
IDA Business & Technology Park  
Carrigtohill  
County Cork  
Irland

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

### **• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

### **• Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**



## **A. ETIKETTERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**ETIKETTERING PÅ TABLETBEHOLDER OG PAKNING**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg filmovertrukne tabletter  
bictegravir/emtricitabin/tenofovirafenamid

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukken tablet indeholder bictegravirnatrium svarende til 30 mg bictegravir, 120 mg emtricitabin og tenofovirafenamidfumarat svarende til 15 mg tenofovirafenamid.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 filmovertrukne tabletter

90 (3 tabletbeholdere med 30) filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt. **Hold tabletbeholderen tæt  
tillukket.**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/18/1289/005 30 filmovertrukne tabletter  
EU/1/18/1289/006 90 (3 tabletbeholdere med 30) filmovertrukne tabletter

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg [Kun på den ydre emballage]

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator. [Kun på den ydre emballage]

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC {nummer}  
SN {nummer}  
NN {nummer}

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**ETIKETTERING PÅ TABLETBEHOLDER OG PAKNING**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg filmovertrukne tabletter  
bictegravir/emtricitabin/tenofovirafenamid

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukken tablet indeholder bictegravirnatrium svarende til 50 mg bictegravir, 200 mg emtricitabin og tenofovirafenamidfumarat svarende til 25 mg tenofovirafenamid.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 filmovertrukne tabletter

90 (3 tabletbeholdere med 30) filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt. **Hold tabletbeholderen tæt  
tillukket.**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/18/1289/001 30 filmovertrukne tabletter  
EU/1/18/1289/002 90 (3 tabletbeholdere med 30) filmovertrukne tabletter

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg [Kun på den ydre emballage]

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator. [Kun på den ydre emballage]

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC {nummer}  
SN {nummer}  
NN {nummer}  
[Kun på den ydre emballage]

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDERKARTON TIL BLISTERPAKNING****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg filmovertrukne tabletter  
bictegravir/emtricitabin/tenofoviralfenamid

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukken tablet indeholder bictegravirnatrium svarende til 50 mg bictegravir, 200 mg emtricitabin og tenofoviralfenamidfumarat svarende til 25 mg tenofoviralfenamid.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER****4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/18/1289/003 30 filmovertrukne tabletter

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Biktarvy [Kun på den ydre emballage]

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC {nummer}  
SN {nummer}  
NN {nummer}

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDERKARTON TIL BLISTERMULTIPAKNING (INKLUSIV BLÅ BOKS TEKST)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg filmovertrukne tabletter  
bictegravir/emtricitabin/tenofovirafenamid

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukken tablet indeholder bictegravirnatrium svarende til 50 mg bictegravir, 200 mg emtricitabin og tenofovirafenamidfumarat svarende til 25 mg tenofovirafenamid.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER****4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Multipakning: 90 (3 blisterpakninger med 30) filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**



**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/18/1289/004 90 (3 blisterpakninger med 30) filmovertrukne tabletter

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Biktarvy [Kun på den ydre emballage]

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC {nummer}  
SN {nummer}  
NN {nummer}

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****INDERKARTON TIL BLISTERMULTIPAKNING (UDEN BLÅ BOKS TEKST)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg filmovertrukne tabletter  
bictegravir/emtricitabin/tenofovirafenamid

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukken tablet indeholder bictegravirnatrium svarende til 50 mg bictegravir, 200 mg emtricitabin og tenofovirafenamidfumarat svarende til 25 mg tenofovirafenamid.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER****4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 filmovertrukne tabletter. Del af en multipakning. Må ikke sælges separat.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/18/1289/004 90 (3 blisterpakninger med 30) filmovertrukne tabletter

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Biktarvy [Kun på den ydre emballage]

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE****18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIPS****BLISTER (blisterkort med 7 tabletter)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg tabletter  
bictegravir/emtricitabin/tenofovirafenamid

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Gilead Sciences Ireland UC

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

Man.  
Tirs.  
Ons.  
Tors.  
Fre.  
Lør.  
Søn.

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKING PÅ BLISTER ELLER STRIPS****BLISTER (blisterkort med 2 tabletter)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg tabletter  
bictegravir/emtricitabin/tenofovirafafenamid

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Gilead Sciences Ireland UC

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

Dag            Understreget mellemrum medtaget.  
Dag            Understreget mellemrum medtaget.

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til brugeren

### **Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg filmovertrukne tabletter** bictegravir/emtricitabin/tenofovirafenamid

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

**Hvis Biktarvy er ordineret til dit barn, skal du bemærke, at alle oplysninger i denne indlægsseddel er rettet mod dit barn (i det tilfælde skal du læse "dit barn" i stedet for "du/dig").**

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)

### **Oversigt over indlægssedlen**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Biktarvy
3. Sådan skal du tage Biktarvy
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### **1. Virkning og anvendelse**

Biktarvy indeholder tre aktive stoffer:

- **bictegravir**, et antiretroviralt lægemiddel, der kaldes en integrase-streng-transfer-hæmmer (INSTI)
- **emtricitabin**, et antiretroviralt lægemiddel, af en type, der kaldes en nukleosid-revers transkriptase-hæmmer (NRTI)
- **tenofovirafenamid**, et antiretroviralt lægemiddel, af en type, der kaldes en nukleotid-revers transkriptase-hæmmer (NtRTI)

Biktarvy er en enkelt tablet til behandling af infektion med humant immundefekt virus 1 (hiv 1) hos voksne, børn og unge på 2 år og ældre, som vejer mindst 14 kg.

Biktarvy nedsætter mængden af hiv i din krop. Dette vil forbedre dit immunsystem og nedsætte risikoen for at udvikle sygdomme forbundet med hiv-infektionen.

### **2. Det skal du vide, før du begynder at tage Biktarvy**

#### **Tag ikke Biktarvy**

- **Hvis du er allergisk over for bictegravir, emtricitabin, tenofovirafenamid** eller et af de øvrige indholdsstoffer i Biktarvy (angivet i punkt 6 i denne indlægsseddel).

- **Hvis du før tiden tager et af disse lægemidler:**
  - **rifampicin** anvendes til at behandle visse bakterieinfektioner som f.eks. tuberkulose
  - **perikon** (*Hypericum perforatum*), et naturlægemiddel, der anvendes mod depression og angst, eller et lægemiddel, der indeholder det.

→ Hvis noget af dette gælder for dig, **må du ikke tage Biktarvy. Fortæl det omgående til din læge.**

## Advarsler og forsigtighedsregler

### Kontakt lægen, før du tager Biktarvy:

- **Hvis du har eller har haft leverproblemer, herunder hepatitis.** Patienter med leversygdom, herunder kronisk hepatitis B eller C, som bliver behandlet med antiretrovirale lægemidler, har en højere risiko for alvorlige og potentielt dødelige leverkomplikationer. Hvis du har hepatitis B-infektion, vil lægen overveje nøje, hvilken behandling, der er bedst for dig.
- **Hvis du har hepatitis B-infektion.** Leverproblemer kan forværres, når du stopper med at tage Biktarvy.  
→ Du må ikke stoppe med at tage Biktarvy, hvis du har hepatitis B. Kontakt lægen først. Du finder yderligere oplysninger i punkt 3, *Hold ikke op med at tage Biktarvy.*
- **Hvis du har haft nyresygdom eller hvis prøver har vist problemer med dine nyrer.** Ved påbegyndelse af og under behandling med Biktarvy kan din læge bestille blodprøver for at overvåge, hvordan dine nyrer virker.
- 

### Mens du tager Biktarvy

Når du begynder med at tage Biktarvy, skal du holde øje med:

- **Tegn på betændelse eller infektion**
- **Ledsmerter, stivhed eller knogleproblemer**

→ **Hvis du bemærker nogle af disse symptomer, skal du straks fortælle det til lægen.** Se punkt 4, *Bivirkninger*, for yderligere oplysninger.

Du kan muligvis opleve nyreproblemer, når du tager Biktarvy i en langvarig periode (se *Advarsler og forsigtighedsregler*).

Dette lægemiddel helbreder ikke hiv-infektionen. Mens du tager Biktarvy, kan du stadig udvikle infektioner eller andre sygdomme, der er forbundet med hiv-infektion.

### Børn og unge

**Dette lægemiddel må ikke gives til børn under 2 år**, eller som vejer mindre end 14 kg uanset alder. Der er endnu ikke lavet undersøgelser med brug af Biktarvy hos børn under 2 år, eller som vejer mindre end 14 kg. Der findes Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg filmovertrukne tabletter til børn og unge, som vejer 25 kg eller mere.

Der er rapporteret tab af knoglemasse hos nogle børn i alderen 3 til under 12 år, som får et af de aktive stoffer (tenofoviralfenamid) indeholdt i Biktarvy. Virkningen på langsigtet knoglesundhed og fremtidig frakturrisiko hos børn er uvis. Din læge vil overvåge dit barns knoglesundhed efter behov.

### Brug af andre lægemidler sammen med Biktarvy

**Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.** Biktarvy kan påvirke eller påvirkes af andre lægemidler. Som et resultat heraf kan mængden af Biktarvy eller andre lægemidler i dit blod



påvirkes. Dette kan forhindre, at dit lægemiddel virker korrekt, eller det kan gøre bivirkninger værre. I nogle tilfælde kan det være nødvendigt, at lægen justerer din dosis eller kontrollerer dit blod.

#### Lægemidler, der aldrig må tages sammen med Biktarvy:

- **rifampicin** anvendes til at behandle visse bakterieinfektioner som f.eks. tuberkulose
- **Perikon** (*Hypericum perforatum*), et naturlægemiddel, der anvendes til depression og angst, eller et lægemiddel, der indeholder det.

→ Hvis du tager nogen af disse lægemidler, **må du ikke tage Biktarvy. Fortæl det straks til lægen.**

#### Kontakt lægen, hvis du tager:

- **lægemidler, der anvendes til at behandle hiv og/eller hepatitis B**, og som indeholder:
  - adefovir-dipivoxil, atazanavir, bictegravir, emtricitabin, lamivudin, tenofovirafafenamid eller tenofoviridisoproxil
- **antibiotika, der anvendes til at behandle bakterieinfektioner**, og indeholder:
  - azithromycin, clarithromycin, rifabutin eller rifapentin
- **antikonvulsiva**, der anvendes til at behandle epilepsi, og som indeholder:
  - carbamazepin, oxcarbazepin, phenobarbital eller phenytoin
- **immunundertrykkende midler**, der anvendes til at kontrollere kroppens immunrespons efter en transplantation, såsom ciclosporin
- **lægemidler til heling af mavesår**, der indeholder sucralfat

→ **Fortæl det til lægen, hvis du tager nogen af disse lægemidler.** Afbryd ikke behandlingen uden først at kontakte din læge.

#### Spørg lægen eller apotekspersonalet til råds, hvis du tager:

- **syreneutraliserende lægemidler** til behandling af mavesår, halsbrand eller sure opstød, der indeholder aluminium og/eller magnesiumhydroxid
- **mineraltilskud** eller **vitaminer**, der indeholder magnesium, zink eller jern

→ **Spørg lægen eller apotekspersonalet til råds, før du tager Biktarvy**, hvis du tager et eller flere af disse lægemidler.

- **Syreneutraliserende midler og tilskud, der indeholder aluminium og/eller magnesium:** Du skal tage Biktarvy mindst 2 timer **før** syreneutraliserende midler eller tilskud indeholdende aluminium og/eller magnesium. Ellers skal du tage Biktarvy sammen med mad mindst 2 timer **efter**. Men hvis du er gravid, skal du læse *Graviditet og amning*.
- **Jern- og/eller zinktilskud:** Du skal tage Biktarvy mindst 2 timer **før** jern- og/eller zinktilskud, eller du kan tage begge præparater i forbindelse med et måltid når som helst. Men hvis du er gravid, skal du læse *Graviditet og amning*.

#### Graviditet og amning

- Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.
- Fortæl det straks til lægen, hvis du bliver gravid, og spørg om de potentielle fordele og risici for dig og dit barn i forbindelse med din antiretrovirale behandling.
- **Syreneutraliserende midler og tilskud indeholdende aluminium og/eller magnesium:** under graviditeten skal du tage Biktarvy mindst 2 timer **før** og 6 timer **efter** syreneutraliserende midler, lægemidler og tilskud indeholdende aluminium og/eller magnesium.
- **Tilskud og lægemidler indeholdende calcium, jern og/eller zink:** under graviditeten skal du tage Biktarvy mindst 2 timer **før** eller 6 timer **efter** tilskud eller lægemidler indeholdende calcium, jern og/eller zink. Alternativt kan du tage dem sammen med mad når som helst.

Hvis du har taget Biktarvy under din graviditet, kan lægen anmode om regelmæssige blodprøver og andre diagnostiske undersøgelser for at overvåge barnets udvikling. For de børn, hvis mødre har taget

nukleosid-revers transkriptase-hæmmere (NRTI'er) i løbet af graviditeten, opvejede fordelene ved beskyttelse mod hiv risikoen ved bivirkningerne.

**Du må ikke amme, mens du er i behandling med Biktarvy**, fordi nogle af de aktive stoffer i dette lægemiddel udskilles i mælken hos mennesker. Amning anbefales ikke hos kvinder, der er hiv-positive, da hiv-infektion kan overføres til barnet gennem modermælken. Hvis du ammer eller påtænker at amme, **bør du drøfte det med lægen hurtigst muligt**.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Biktarvy kan forårsage svimmelhed. Kør ikke motorkøretøj eller på cykel, og lad være med at arbejde med værktøj eller maskiner, hvis du bliver svimmel, når du tager Biktarvy.

### **Biktarvy indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## **3. Sådan skal du tage Biktarvy**

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Biktarvy-tabletter fås i to styrker. Din læge vil ordinere den tablet, der passer til din alder og vægt.

### **Den anbefalede dosis er:**

**Børn på 2 år og ældre, som vejer mindst 14 kg, men mindre end 25 kg:** én tablet om dagen med eller uden mad (en 30 mg/120 mg/15 mg tablet).

På grund af den bitre smag anbefales det, at tabletten ikke tygges eller knuses.

Hvis du har svært ved at sluge tabletten hel, kan du dele den. Tag begge halvdele af tabletten, den ene efter den anden, for at få den fulde dosis. Gem ikke den delte tablet.

Delekærven på tabletter er der kun som en hjælp til at dele tabletten, hvis dit barn har svært ved at sluge den hel.

Multipakningen til 90 dage indeholder tre pakninger til 30 dage.

### **→ Spørg lægen eller apotekspersonalet til råds, hvis du tager:**

- **syreneutraliserende lægemidler** til behandling af mavesår, halsbrand eller sure opstød, der indeholder aluminium og/eller magnesiumhydroxid
- **mineraltilskud eller vitaminer**, der indeholder magnesium, zink eller jern

**→ Se punkt 2 for yderligere oplysninger** om brug af disse lægemidler sammen med Biktarvy.

Hvis du er i dialyse, skal du tage din daglige dosis Biktarvy efter dialysen er gennemført.

### **Hvis du har taget for meget Biktarvy**

Hvis du ved et uheld tager mere end den anbefalede dosis Biktarvy, kan du have højere risiko for at få bivirkninger med dette lægemiddel (se punkt 4, *Bivirkninger*).

Kontakt straks lægen eller den nærmeste skadestue for at få råd. Tag tabletbeholderen eller æsken med, så du let kan vise, hvad du har taget.

## Hvis du har glemt at tage Biktarvy

Det er vigtigt, at du husker at tage hver dosis af Biktarvy.

Hvis du har glemt at tage en dosis:

- **Hvis du kommer i tanker om det inden for 18 timer** efter det tidspunkt, du normalt tager Biktarvy på, skal du tage tabletten så hurtigt som muligt. Derefter tages den næste dosis som sædvanligt.
- **Hvis du kommer i tanker om det 18 timer eller længere** efter det tidspunkt, du normalt tager Biktarvy på, skal du ikke tage den glemte dosis. Vent og tag den næste dosis til sædvanlig tid.

**Hvis du kaster op** mindre end 1 time efter, du har taget Biktarvy, skal du tage en ny tablet. Hvis du kaster op mere end 1 time efter, at du har taget Biktarvy, er det ikke nødvendigt at tage en ny tablet før den sædvanlige planlagte tablet.

## Hold ikke op med at tage Biktarvy

**Hold ikke op med at tage Biktarvy uden at tale med din læge.** Hvis du holder op med at tage Biktarvy, kan det i alvorlig grad påvirke virkningen af fremtidig behandling. Hvis Biktarvy stoppes uanset årsagen, skal du tale med din læge, før du igen begynder at tage Biktarvy tabletter.

**Når du snart ikke har mere af Biktarvy**, skal du bede om mere fra lægen eller på apoteket. Dette er meget vigtigt, da virusmængden igen kan begynde at stige, hvis lægemidlet stoppes, selv i kort tid. Sygdommen kan så blive sværere at behandle.

**Hvis du har både hiv-infektion og hepatitis B**, er det særlig vigtigt ikke at ophøre med behandlingen med Biktarvy uden først at konsultere din læge. Det kan være nødvendigt at få taget blodprøver i flere måneder efter ophør med behandlingen. Hos nogle patienter med fremskreden leversygdom eller cirrose bør behandlingen ikke ophøre, fordi det kan medføre en forværring af din hepatitis, hvilket kan være livstruende.

→ Bemærk du nogle nye eller usædvanlige symptomer efter behandlingens ophør, **skal du omgående oplyse din læge herom**, især hvis det drejer sig om symptomer, som du normalt ville forbinde med hepatitis B-infektion.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## 4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

### Mulige bivirkninger: Fortæl det straks til lægen

- **Ethvert tegn på betændelse eller infektion.** Hos nogle patienter med fremskreden hiv-infektion (aids) og tidligere opportunistiske infektioner (infektioner, der forekommer hos personer med et svagt immunsystem) kan der forekomme tegn og symptomer på betændelse fra tidligere infektioner kort tid efter behandlingen mod hiv startes. Det menes, at disse symptomer skyldes en forbedring af kroppens immunreaktion, hvilket gør kroppen i stand til at bekæmpe infektioner, der kan have været til stede uden nogen tydelige symptomer.
- **Autoimmunsygdomme**, når immunsystemet angriber sundt kropsvæv, kan også opstå, efter du begynder at tage lægemidler for hiv-infektion. Autoimmunsygdomme kan opstå mange måneder efter behandlingsstart. Vær opmærksom på symptomer på infektion eller andre symptomer, såsom:
  - muskelsvaghed
  - svaghed, der begynder i hænder og fødder og bevæger sig op mod selve kroppen

- hjertebanken, rysten eller hyperaktivitet

→ Hvis du bemærker disse eller andre symptomer på betændelse eller infektion, skal du straks fortælle det til din læge.

### **Almindelige bivirkninger**

(kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- depression
- unormale drømme
- hovedpine
- svimmelhed
- diarré
- kvalme
- træthed
- vægtøgning

### **Ikke almindelige bivirkninger**

(kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- lavt antal røde blodlegemer (*anæmi*)
- opkastning
- mavesmerter
- problemer med fordøjelsen, som resulterer i ubehag efter måltider (*dyspepsi*)
- afgang af tarmluft (*flatulens*)
- hævelse af ansigt, læber, tunge eller svælg (*angioødem*)
- kløe (*pruritus*)
- udslæt
- nældefeber (*urticaria*)
- ledsmerter (*artragi*)
- selvmordstanker og selvmordsforsøg (især hos patienter, som tidligere har haft depression eller psykiske problemer)
- angst
- søvnforstyrrelser

Blodprøver kan også vise:

- højere niveauer af stofferne bilirubin og/eller serumkreatinin i blodet

### **Sjældne bivirkninger**

(kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 personer)

- Stevens-Johnsons syndrom (SJS) er en alvorlig, livstruende tilstand, som normalt begynder med influenzalignende symptomer. Et par dage senere fremkommer andre symptomer, herunder:
  - Smertefuld rød eller lilla hud, der ser brændt ud og skaller af
  - Blærer på huden, i munden, næsen og på kønsdelene
  - Røde, smertende øjne, der løber i vand

→ Hvis du har nogen af disse symptomer, skal du straks stoppe med lægemidlet og fortælle det til lægen med det samme.

→ Hvis nogle af bivirkningerne bliver alvorlige, skal du fortælle det til lægen.

### **Andre bivirkninger, der kan observeres under hiv-behandling**

Hyppigheden af de følgende bivirkninger er ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

- **Knogleproblemer.** Nogle patienter, der tager antiretroviral kombinationslægemiddel, såsom Biktarvy kan udvikle en knoglesygdom, der kaldes *osteonekrose* (knoglevævsdød, forårsaget af manglende blodforsyning til knoglerne). Indtagelse af denne type lægemiddel i lang tid, indtagelse af binyrebarkhormoner, indtagelse af alkohol, et meget svagt immunsystem og overvægt kan være nogle af de mange risikofaktorer for at udvikle denne sygdom. Tegn på osteonekrose er:
  - stivhed i led
  - smerter (især i hofter, knæ og skuldre)
  - bevægelsesbesvær

→ Hvis du bemærker nogle af disse symptomer, skal du fortælle det til lægen.

Under hiv-behandling kan der forekomme vægtstigning samt forhøjede niveauer af lipider og glucose i blodet. Dette er til dels forbundet med forbedret helbredstilstand og med livsstil, og for lipidernes vedkommende sommetider med selve hiv-lægemidlet. Lægen vil holde øje med disse ændringer.

### Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via **det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V**. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og tabletbeholderen eller blisterkortene efter {EXP}. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt. Hold tabletbeholderen tæt tillukket. Må ikke anvendes, hvis forseglingen over beholderens åbning er brudt eller mangler.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Biktarvy indeholder

**Aktive stoffer:** bictegravir, emtricitabin og tenofovirafenamid. Hver Biktarvy-tablet indeholder bictegravirnatrium svarende til 30 mg bictegravir, 120 mg emtricitabin og tenofovirafenamidfumarat svarende til 15 mg tenofovirafenamid.

### Øvrige indholdsstoffer

#### Tabletterne

Microkrystallinsk cellulose (E460), croscarmellosenatrium (E468), magnesiumstearat (E470b).

#### Filmovertæk

Polyvinylalkohol (E203), titandioxid (E171), macrogol (E1521), talcum (E553b), jernoxid, rød (E172), jernoxid, sort (E172).

## Udseende og pakningsstørrelser

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg filmovertrukne tabletter er lyserøde, kapselformede, filmovertrukne tabletter, der er præget med "BVY" på den ene side og en delekærv på den anden side.

Tabletterne fås i en tabletbeholder. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Biktarvy fås i tabletbeholdere med 30 tabletter samt i pakninger med 3 tabletbeholdere, hver med 30 tabletter. Hver tabletbeholder indeholder et silicagel-tørremiddel, der skal opbevares i tabletbeholderen for at hjælpe med at beskytte tabletterne. Silicagel-tørremidlet er i et separat brev eller en separat beholder og må ikke sluges.

## Indehaver af markedsføringstilladelsen

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irland

## Fremstiller

Gilead Sciences Ireland UC  
IDA Business & Technology Park  
Carrigtohill  
County Cork  
Irland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

### België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SRL-BV  
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

### Lietuva

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

### България

Gilead Sciences Ireland UC  
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

### Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SRL-BV  
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

### Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.  
Tel: + 420 (0) 910 871 986

### Magyarország

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

### Danmark

Gilead Sciences Sweden AB  
Tlf.: + 46 (0) 8 5057 1849

### Malta

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

### Deutschland

Gilead Sciences GmbH  
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

### Nederland

Gilead Sciences Netherlands B.V.  
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

### Eesti

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel.: +353 (0) 1 686 1888

### Norge

Gilead Sciences Sweden AB  
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

### Ελλάδα

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.  
Τηλ: + 30 (0) 210 8930 100

### Österreich

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 (0) 1 260 830

**España**

Gilead Sciences, S.L.  
Tel: + 34 (0) 91 378 98 30

**France**

Gilead Sciences  
Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

**Hrvatska**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Ireland**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 214 825 999

**Ísland**

Gilead Sciences Sweden AB  
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

**Italia**

Gilead Sciences S.r.l.  
Tel: + 39 02 439201

**Κύπρος**

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.  
Τηλ: + 30 (0) 210 8930 100

**Latvija**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

**Polska**

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 (0) 22 262 8702

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 (0) 21 7928790

**România**

Gilead Sciences (GSR) S.R.L  
Tel: + 40 31 631 18 00

**Slovenija**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Slovenská republika**

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 (0) 232 121 210

**Suomi/Finland**

Gilead Sciences Sweden AB  
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

**Sverige**

Gilead Sciences Sweden AB  
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

## Indlægsseddel: Information til brugeren

### **Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg filmovertukne tabletter** bictegravir/emtricitabin/tenofoviralfenamid

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

**Hvis Biktarvy er ordineret til dit barn, skal du bemærke, at alle oplysninger i denne indlægsseddel er rettet mod dit barn (i det tilfælde skal du læse "dit barn" i stedet for "du/dig").**

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)

### **Oversigt over indlægssedlen**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Biktarvy
3. Sådan skal du tage Biktarvy
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### **1. Virkning og anvendelse**

Biktarvy indeholder tre aktive stoffer:

- **bictegravir**, et antiretroviralt lægemiddel, der kaldes en integrase-streng-transfer-hæmmer (INSTI)
- **emtricitabin**, et antiretroviralt lægemiddel, af en type, der kaldes en nukleosid-revers transkriptase-hæmmer (NRTI)
- **tenofoviralfenamid**, et antiretroviralt lægemiddel, af en type, der kaldes en nukleotid-revers transkriptase-hæmmer (NtRTI)

Biktarvy er en enkelt tablet til behandling af infektion med humant immundefekt virus 1 (hiv 1) hos voksne, unge og børn på 2 år og ældre, som vejer mindst 14 kg.

Biktarvy nedsætter mængden af hiv i din krop. Dette vil forbedre dit immunsystem og nedsætte risikoen for at udvikle sygdomme forbundet med hiv-infektionen.

#### **2. Det skal du vide, før du begynder at tage Biktarvy**

##### **Tag ikke Biktarvy**

- **Hvis du er allergisk over for bictegravir, emtricitabin, tenofoviralfenamid** eller et af de øvrige indholdsstoffer i Biktarvy (angivet i punkt 6 i denne indlægsseddel).



- **Hvis du før tiden tager et af disse lægemidler:**
  - **rifampicin** anvendes til at behandle visse bakterieinfektioner som f.eks. tuberkulose
  - **perikon** (*Hypericum perforatum*), et naturlægemiddel, der anvendes mod depression og angst, eller et lægemiddel, der indeholder det.

→ Hvis noget af dette gælder for dig, **må du ikke tage Biktarvy. Fortæl det omgående til din læge.**

## Advarsler og forsigtighedsregler

### Kontakt lægen, før du tager Biktarvy:

- **Hvis du har eller har haft leverproblemer, herunder hepatitis.** Patienter med leversygdom, herunder kronisk hepatitis B eller C, som bliver behandlet med antiretrovirale lægemidler, har en højere risiko for alvorlige og potentielt dødelige leverkomplikationer. Hvis du har hepatitis B-infektion, vil lægen overveje nøje, hvilken behandling, der er bedst for dig.
- **Hvis du har hepatitis B-infektion.** Leverproblemer kan forværres, når du stopper med at tage Biktarvy.  
→ Du må ikke stoppe med at tage Biktarvy, hvis du har hepatitis B. Kontakt lægen først. Du finder yderligere oplysninger i punkt 3, *Hold ikke op med at tage Biktarvy.*
- **Hvis du har haft nyresygdom eller hvis prøver har vist problemer med dine nyrer.** Ved påbegyndelse af og under behandling med Biktarvy kan din læge bestille blodprøver for at overvåge, hvordan dine nyrer virker.

### Mens du tager Biktarvy

Når du begynder med at tage Biktarvy, skal du holde øje med:

- **Tegn på betændelse eller infektion**
- **Ledsmerter, stivhed eller knogleproblemer**

→ **Hvis du bemærker nogle af disse symptomer, skal du straks fortælle det til lægen.** Se punkt 4, *Bivirkninger*, for yderligere oplysninger.

Du kan muligvis opleve nyreproblemer, når du tager Biktarvy i en langvarig periode (se *Advarsler og forsigtighedsregler*).

Dette lægemiddel helbreder ikke hiv-infektionen. Mens du tager Biktarvy, kan du stadig udvikle infektioner eller andre sygdomme, der er forbundet med hiv-infektion.

### Børn og unge

**Dette lægemiddel må ikke gives til børn og unge**, som vejer mindre end 25 kg uanset alder. Der findes Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg filmovertrukne tabletter til børn på 2 år og ældre, som vejer mindst 14 kg, men mindre end 25 kg. Der er endnu ikke lavet undersøgelser med brug af Biktarvy hos børn under 2 år, eller som vejer mindre end 14 kg.

Der er rapporteret tab af knoglemasse hos nogle børn i alderen 3 til under 12 år, som får et af de aktive stoffer (tenofoviralfenamid) indeholdt i Biktarvy. Virkningen på langsigtet knoglesundhed og fremtidig frakturrisiko hos børn er uvis. Din læge vil overvåge dit barns knoglesundhed efter behov.

### Brug af andre lægemidler sammen med Biktarvy

**Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.** Biktarvy kan påvirke eller påvirkes af andre lægemidler. Som et resultat heraf kan mængden af Biktarvy eller andre lægemidler i dit blod

påvirkes. Dette kan forhindre, at dit lægemiddel virker korrekt, eller det kan gøre bivirkninger værre. I nogle tilfælde kan det være nødvendigt, at lægen justerer din dosis eller kontrollerer dit blod.

#### Lægemidler, der aldrig må tages sammen med Biktarvy:

- **rifampicin** anvendes til at behandle visse bakterieinfektioner som f.eks. tuberkulose
- **Perikon** (*Hypericum perforatum*), et naturlægemiddel, der anvendes til depression og angst, eller et lægemiddel, der indeholder det.

→ Hvis du tager nogen af disse lægemidler, **må du ikke tage Biktarvy. Fortæl det straks til lægen.**

#### Kontakt lægen, hvis du tager:

- **lægemidler, der anvendes til at behandle hiv og/eller hepatitis B**, og som indeholder:
  - adefovir-dipivoxil, atazanavir, bictegravir, emtricitabin, lamivudin, tenofovirafafenamid eller tenofoviridisoproxil
- **antibiotika, der anvendes til at behandle bakterieinfektioner**, og indeholder:
  - azithromycin, clarithromycin, rifabutin eller rifapentin
- **antikonvulsiva**, der anvendes til at behandle epilepsi, og som indeholder:
  - carbamazepin, oxcarbazepin, phenobarbital eller phenytoin
- **immunundertrykkende midler**, der anvendes til at kontrollere kroppens immunrespons efter en transplantation, såsom ciclosporin
- **lægemidler til heling af mavesår**, der indeholder sucralfat

→ Fortæl det til lægen, hvis du tager nogen af disse lægemidler. Afbryd ikke behandlingen uden først at kontakte din læge.

#### Spørg lægen eller apotekspersonalet til råds, hvis du tager:

- **syreneutraliserende lægemidler** til behandling af mavesår, halsbrand eller sure opstød, der indeholder aluminium og/eller magnesiumhydroxid
- **mineraltilskud** eller **vitaminer**, der indeholder magnesium, zink eller jern

→ Spørg lægen eller apotekspersonalet til råds, **før du tager Biktarvy**, hvis du tager et eller flere af disse lægemidler.

- **Syreneutraliserende midler og tilskud, der indeholder aluminium og/eller magnesium:** Du skal tage Biktarvy mindst 2 timer **før** syreneutraliserende midler eller tilskud indeholdende aluminium og/eller magnesium. Ellers skal du tage Biktarvy sammen med mad mindst 2 timer **efter**. Men hvis du er gravid, skal du læse *Graviditet og amning*.
- **Jern- og/eller zinktilskud:** Du skal tage Biktarvy mindst 2 timer **før** jern- og/eller zinktilskud, eller du kan tage begge præparater i forbindelse med et måltid når som helst. Men hvis du er gravid, skal du læse *Graviditet og amning*.

#### Graviditet og amning

- Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.
- Fortæl det straks til lægen, hvis du bliver gravid, og spørg om de potentielle fordele og risici for dig og dit barn i forbindelse med din antiretrovirale behandling.
- **Syreneutraliserende midler og tilskud indeholdende aluminium og/eller magnesium:** under graviditeten skal du tage Biktarvy mindst 2 timer **før** og 6 timer **efter** syreneutraliserende midler, lægemidler og tilskud indeholdende aluminium og/eller magnesium.
- **Tilskud og lægemidler indeholdende calcium, jern og/eller zink:** under graviditeten skal du tage Biktarvy mindst 2 timer **før** eller 6 timer **efter** tilskud eller lægemidler indeholdende calcium, jern og/eller zink. Alternativt kan du tage dem sammen med mad når som helst.

Hvis du har taget Biktarvy under din graviditet, kan lægen anmode om regelmæssige blodprøver og andre diagnostiske undersøgelser for at overvåge barnets udvikling. For de børn, hvis mødre har taget

nukleosid-revers transkriptase-hæmmere (NRTI'er) i løbet af graviditeten, opvejede fordelene ved beskyttelse mod hiv risikoen ved bivirkningerne.

**Du må ikke amme, mens du er i behandling med Biktarvy**, fordi nogle af de aktive stoffer i dette lægemiddel udskilles i mælken hos mennesker. Amning anbefales ikke hos kvinder, der er hiv-positive, da hiv-infektion kan overføres til barnet gennem modermælken. Hvis du ammer eller påtænker at amme, **bør du drøfte det med lægen hurtigst muligt**.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Biktarvy kan forårsage svimmelhed. Kør ikke motorkøretøj eller på cykel, og lad være med at arbejde med værktøj eller maskiner, hvis du bliver svimmel, når du tager Biktarvy.

### **Biktarvy indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## **3. Sådan skal du tage Biktarvy**

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Biktarvy-tabletter fås i to styrker. Din læge vil ordinere den tablet, der passer til din alder og vægt.

### **Den anbefalede dosis er:**

**Voksne, unge og børn, som vejer mindst 25 kg:** en tablet om dagen med eller uden mad (en 50 mg/200 mg/25 mg tablet).

På grund af den bitre smag anbefales det, at tabletten ikke tygges eller knuses. Hvis du har svært ved at sluge tabletten hel, kan du dele den. Tag begge halvdele af tabletten, den ene efter den anden, for at få den fulde dosis. Gem ikke den delte tablet.

Biktarvy-blisterpakningen til 30 dage indeholder fire blisterkort med 7 tabletter og et blisterkort med 2 tabletter. For at hjælpe med at holde styr på din medicin i 30 dage er ugedagene trykt på blisterkortene med 7 tabletter og du kan skrive de relevante ugedage på blisterkortet med 2 tabletter. Multipakningen til 90 dage indeholder tre pakninger til 30 dage.

### **→ Spørg lægen eller apotekspersonalet til råds, hvis du tager:**

- **syreneutraliserende lægemidler** til behandling af mavesår, halsbrand eller sure opstød, der indeholder aluminium og/eller magnesiumhydroxid
- **mineraltilskud eller vitaminer**, der indeholder magnesium, zink eller jern

**→ Se punkt 2 for yderligere oplysninger** om brug af disse lægemidler sammen med Biktarvy.

Hvis du er i dialyse, skal du tage din daglige dosis Biktarvy efter dialysen er gennemført.

### **Hvis du har taget for meget Biktarvy**

Hvis du ved et uheld tager mere end den anbefalede dosis Biktarvy, kan du have højere risiko for at få bivirkninger med dette lægemiddel (se punkt 4, *Bivirkninger*).

Kontakt straks lægen eller den nærmeste skadestue for at få råd. Tag tabletbeholderen eller æsken med, så du let kan vise, hvad du har taget.

## Hvis du har glemt at tage Biktarvy

Det er vigtigt, at du husker at tage hver dosis af Biktarvy.

Hvis du har glemt at tage en dosis:

- **Hvis du kommer i tanker om det inden for 18 timer** efter det tidspunkt, du normalt tager Biktarvy på, skal du tage tabletten så hurtigt som muligt. Derefter tages den næste dosis som sædvanligt.
- **Hvis du kommer i tanker om det 18 timer eller længere** efter det tidspunkt, du normalt tager Biktarvy på, skal du ikke tage den glemte dosis. Vent og tag den næste dosis til sædvanlig tid.

**Hvis du kaster op** mindre end 1 time efter, du har taget Biktarvy, skal du tage en ny tablet. Hvis du kaster op mere end 1 time efter, at du har taget Biktarvy, er det ikke nødvendigt at tage en ny tablet før den sædvanlige planlagte tablet.

## Hold ikke op med at tage Biktarvy

**Hold ikke op med at tage Biktarvy uden at tale med din læge.** Hvis du holder op med at tage Biktarvy, kan det i alvorlig grad påvirke virkningen af fremtidig behandling. Hvis Biktarvy stoppes uanset årsagen, skal du tale med din læge, før du igen begynder at tage Biktarvy tabletter.

**Når du snart ikke har mere af Biktarvy**, skal du bede om mere fra lægen eller på apoteket. Dette er meget vigtigt, da virusmængden igen kan begynde at stige, hvis lægemidlet stoppes, selv i kort tid. Sygdommen kan så blive sværere at behandle.

**Hvis du har både hiv-infektion og hepatitis B**, er det særlig vigtigt ikke at ophøre med behandlingen med Biktarvy uden først at konsultere din læge. Det kan være nødvendigt at få taget blodprøver i flere måneder efter ophør med behandlingen. Hos nogle patienter med fremskreden leversygdom eller cirrose bør behandlingen ikke ophøre, fordi det kan medføre en forværring af din hepatitis, hvilket kan være livstruende.

→ Bemærk du nogle nye eller usædvanlige symptomer efter behandlingens ophør, **skal du omgående oplyse din læge herom**, især hvis det drejer sig om symptomer, som du normalt ville forbinde med hepatitis B-infektion.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## 4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

### Mulige bivirkninger: Fortæl det straks til lægen

- **Ethvert tegn på betændelse eller infektion.** Hos nogle patienter med fremskreden hiv-infektion (aids) og tidligere opportunistiske infektioner (infektioner, der forekommer hos personer med et svagt immunsystem) kan der forekomme tegn og symptomer på betændelse fra tidligere infektioner kort tid efter behandlingen mod hiv startes. Det menes, at disse symptomer skyldes en forbedring af kroppens immunreaktion, hvilket gør kroppen i stand til at bekæmpe infektioner, der kan have været til stede uden nogen tydelige symptomer.
- **Autoimmunsygdomme**, når immunsystemet angriber sundt kropsvæv, kan også opstå, efter du begynder at tage lægemidler for hiv-infektion. Autoimmunsygdomme kan opstå mange måneder efter behandlingsstart. Vær opmærksom på symptomer på infektion eller andre symptomer, såsom:
  - muskelsvaghed
  - svaghed, der begynder i hænder og fødder og bevæger sig op mod selve kroppen

- hjertebanken, rysten eller hyperaktivitet

→ Hvis du bemærker disse eller andre symptomer på betændelse eller infektion, skal du straks fortælle det til din læge.

### **Almindelige bivirkninger**

(kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- depression
- unormale drømme
- hovedpine
- svimmelhed
- diarré
- kvalme
- træthed
- vægtøgning

### **Ikke almindelige bivirkninger**

(kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- lavt antal røde blodlegemer (*anæmi*)
- opkastning
- mavesmerter
- problemer med fordøjelsen, som resulterer i ubehag efter måltider (*dyspepsi*)
- afgang af tarmluft (*flatulens*)
- hævelse af ansigt, læber, tunge eller svælg (*angioødem*)
- kløe (*pruritus*)
- udslæt
- nældefeber (*urticaria*)
- ledsmerter (*artragi*)
- selvmordstanker og selvmordsforsøg (især hos patienter, som tidligere har haft depression eller psykiske problemer)
- angst
- søvnforstyrrelser

Blodprøver kan også vise:

- højere niveauer af stofferne bilirubin og/eller serumkreatinin i blodet

### **Sjældne bivirkninger**

(kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 personer)

- Stevens-Johnsons syndrom (SJS) er en alvorlig, livstruende tilstand, som normalt begynder med influenzalignende symptomer. Et par dage senere fremkommer andre symptomer, herunder:
  - Smertefuld rød eller lilla hud, der ser brændt ud og skaller af
  - Blærer på huden, i munden, næsen og på kønsdelene
  - Røde, smertende øjne, der løber i vand

→ Hvis du har nogen af disse symptomer, skal du straks stoppe med lægemidlet og fortælle det til lægen med det samme.

→ Hvis nogle af bivirkningerne bliver alvorlige, skal du fortælle det til lægen.

### **Andre bivirkninger, der kan observeres under hiv-behandling**

Hyppigheden af de følgende bivirkninger er ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

- **Knogleproblemer.** Nogle patienter, der tager antiretroviral kombinationslægemiddel, såsom Biktarvy kan udvikle en knoglesygdom, der kaldes *osteonekrose* (knoglevævsdød, forårsaget af manglende blodforsyning til knoglerne). Indtagelse af denne type lægemiddel i lang tid, indtagelse af binyrebarkhormoner, indtagelse af alkohol, et meget svagt immunsystem og overvægt kan være nogle af de mange risikofaktorer for at udvikle denne sygdom. Tegn på osteonekrose er:
    - stivhed i led
    - smerter (især i hofter, knæ og skuldre)
    - bevægelsesbesvær
- Hvis du bemærker nogle af disse symptomer, skal du fortælle det til lægen.

Under hiv-behandling kan der forekomme vægtstigning samt forhøjede niveauer af lipider og glucose i blodet. Dette er til dels forbundet med forbedret helbredstilstand og med livsstil, og for lipidernes vedkommende sommetider med selve hiv-lægemidlet. Lægen vil holde øje med disse ændringer.

### Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og tabletbeholderen eller blisterkortene efter {EXP}. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

### Tabletbeholder

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt. Hold tabletbeholderen tæt tillukket. Må ikke anvendes, hvis forseglingen over beholderens åbning er brudt eller mangler.

### Blister

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt. Brug ikke tabletterne, hvis folien på blisteren er brudt eller perforeret.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Biktarvy indeholder

**Aktive stoffer:** bictegravir, emtricitabin og tenofovirafenamid. Hver Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg tablet indeholder bictegravirnatrium svarende til 50 mg bictegravir, 200 mg emtricitabin og tenofovirafenamidfumarat svarende til 25 mg tenofovirafenamid.

### Øvrige indholdsstoffer

#### Tabletterne

Microkrystallinsk cellulose (E460), croscarmellosenatrium (E468), magnesiumstearat (E470b).

#### Filmovertæk

Polyvinylalkohol (E203), titandioxid (E171), macrogol (E1521), talcum (E553b), jernoxid, rød (E172), jernoxid, sort (E172).

## **Udseende og pakningsstørrelser**

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg filmovertrukne tabletter er lilla-brunlige, kapselformede, filmovertrukne tabletter, der er præget med "GSI" på den ene side og "9883" på den anden side.

Tabletterne fås enten i en tabletbeholder eller en blisterpakning. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **Tabletbeholder**

Biktarvy fås i tabletbeholdere med 30 tabletter samt i pakninger med 3 tabletbeholdere, hver med 30 tabletter. Hver tabletbeholder indeholder et silicagel-tørremiddel, der skal opbevares i tabletbeholderen for at hjælpe med at beskytte tabletterne. Silicagel-tørremidlet er i et separat brev eller en separat beholder og må ikke sluges.

### **Blister**

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg tabletter fås også i blisterpakninger med 30 tabletter og i multipakninger med 3 æsker, hver med 30 tabletter. Hver pakning har 4 x blisterkort med 7 tabletter og 1 x blisterkort med 2 tabletter. Hvert blisterrum indeholder et tørremiddel, der ikke må fjernes eller sluges.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irland

### **Fremstiller**

Gilead Sciences Ireland UC  
IDA Business & Technology Park  
Carrigtohill  
County Cork  
Irland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

#### **België/Belgique/Belgien**

Gilead Sciences Belgium SRL-BV  
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

#### **Lietuva**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

#### **България**

Gilead Sciences Ireland UC  
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Gilead Sciences Belgium SRL-BV  
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

#### **Česká republika**

Gilead Sciences s.r.o.  
Tel: + 420 (0) 910 871 986

#### **Magyarország**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

#### **Danmark**

Gilead Sciences Sweden AB  
Tlf.: + 46 (0) 8 5057 1849

#### **Malta**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

#### **Deutschland**

Gilead Sciences GmbH  
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

#### **Nederland**

Gilead Sciences Netherlands B.V.  
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

**Eesti**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel.: +353 (0) 1 686 1888

**Ελλάδα**

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.  
Τηλ: + 30 (0) 210 8930 100

**España**

Gilead Sciences, S.L.  
Tel: + 34 (0) 91 378 98 30

**France**

Gilead Sciences  
Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

**Hrvatska**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Ireland**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 214 825 999

**Ísland**

Gilead Sciences Sweden AB  
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

**Italia**

Gilead Sciences S.r.l.  
Tel: + 39 02 439201

**Κύπρος**

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.  
Τηλ: + 30 (0) 210 8930 100

**Latvija**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

**Norge**

Gilead Sciences Sweden AB  
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

**Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 (0) 1 260 830

**Polska**

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 (0) 22 262 8702

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 (0) 21 7928790

**România**

Gilead Sciences (GSR) S.R.L  
Tel: + 40 31 631 18 00

**Slovenija**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Slovenská republika**

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 (0) 232 121 210

**Suomi/Finland**

Gilead Sciences Sweden AB  
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

**Sverige**

Gilead Sciences Sweden AB  
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.



#### **BILAG IV**

#### **VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSE FOR ÆNDRING AF BETINGELSERNE FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN/-TILLADELSERNE**

## **Videnskabelige konklusioner**

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for bictegravir/emtricitabin/tenofoviralfenamid er PRAC nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

Med henblik på tilgængelige data fra literaturen vedrørende udskillelse af tenofoviralfenamid i modermælk konkluderede PRAC, at produktinformationen for lægemidler indeholdende tenofoviralfenamid bør ændres derefter.

Med henblik på tilgængelige data fra literaturen og kliniske undersøgelser vedrørende bictegravir/emtricitabin/tenofoviralfenamid og vægtøgning anser PRAC et kausalt forhold mellem bictegravir/emtricitabin/tenofoviralfenamid og vægtøgning for i det mindste at være en rimelig mulighed. PRAC konkluderede, at produktinformationen for bictegravir/emtricitabin/tenofoviralfenamid bør ændres derefter.

Med henblik på tilgængelige data vedrørende Biktarvy og interaktionen med zink baseret på in vitro-data og post-markedsføringsdata anser PRAC zink for at være en mulig kelator af bictegravir/emtricitabin/tenofoviralfenamid. PRAC konkluderede, at produktinformationen for bictegravir/emtricitabin/tenofoviralfenamid bør ændres derefter.

CHMP har gennemgået PRAC's anbefaling og er enig i de overordnede konklusioner og begrundelser for anbefalingen.

## **Begrundelse for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne**

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for bictegravir/emtricitabin/tenofoviralfenamid er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for lægemidlet/lægemidlerne indeholdende bictegravir/emtricitabin/tenofoviralfenamid forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CHMP anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne ændres.