

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg filmdrasjerte tablett

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder biktegravirinnatrium tilsvarende 50 mg biktegravir, 200 mg emtricitabin og tenofovirafenamidfumarat tilsvarende 25 mg tenofovirafenamid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett (tablett).

Lilla-brun, kapselformet, filmdrasjert tablett, merket med "GSI" på den ene siden og "9883" på den andre siden av tablett. Hver tablett er omtrent 15 mm × 8 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Biktarvy er indisert til behandling av voksne som er infisert med humant immunsviktvirus 1 (hiv-1) uten nåværende eller tidligere påvist virusresistens mot integrasehemmerklassen, emtricitabin eller tenofovir (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen bør iverksettes av lege med erfaring fra behandling av hiv-infeksjon.

Dosering

En tablett daglig.

Glemte doser

Dersom pasienten glemmer en dose med Biktarvy og det er mindre enn 18 timer etter tidspunktet den normalt tas, skal pasienten ta Biktarvy så snart som mulig, og fortsette med den normale doseringsplanen. Dersom en pasient glemmer en dose Biktarvy og det har gått mer enn 18 timer, skal pasienten ikke ta den glemte dosen og bare fortsette med den vanlige doseringsplanen.

Dersom pasienten kaster opp innen 1 time etter at Biktarvy er tatt skal en ny tablett tas. Dersom pasienten kaster opp mer enn 1 time etter inntak av Biktarvy er tatt, trenger pasienten ikke å ta en ny dose av Biktarvy før neste regelmessig planlagte dose.

Eldre

Det er begrenset mengde data på bruk av Biktarvy hos pasienter som er 65 år og eldre. Det er ikke nødvendig med en dosejustering av Biktarvy hos eldre pasienter (se pkt. 5.1 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke nødvendig med en dosejustering av Biktarvy hos pasienter med beregnet kreatininclearance (CrCl) \geq 30 ml/min.

Biktarvy bør ikke startes hos pasienter med beregnet CrCl under 30 ml/min, da det foreligger utilstrekkelig data om bruk av Biktarvy i denne populasjonen (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Det er ikke nødvendig med en dosejustering av Biktarvy hos pasienter med lett (Child-Pugh klasse A) eller moderat (Child-Pugh klasse B) nedsatt leverfunksjon. Biktarvy har ikke vært studert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C), derfor anbefales ikke Biktarvy til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Biktarvy hos barn under 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Oral bruk

Biktarvy kan tas med eller uten mat (se pkt. 5.2).

De filmdrasjerte tablettene skal ikke tygges, knuses eller deles.

4.3 Kontraindikasjoner

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

Samtidig administrering av rifampicin eller johannesurt (*Hypericum perforatum*) (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Selv om effektiv viral suppresjon med antiretroviral behandling har vist seg å redusere risikoen for seksuell overføring av hiv betraktelig, kan en gjenværende risiko ikke utelukkes. Forholdsregler for å forhindre overføring bør tas i henhold til nasjonale retningslinjer.

Pasienter som samtidig er infisert med hiv og hepatitt B- eller C-virus.

Pasienter med kronisk hepatitt B- eller hepatitt C-infeksjon som samtidig behandles med antiretrovirale legemidler, har økt risiko for alvorlige og potensielt dødelige hepatiske bivirkninger.

Sikkerheten og effekten til Biktarvy hos pasienter som samtidig er infisert med hiv-1 og hepatitt C-virus (HCV), har ikke blitt fastslått.

Biktarvy inneholder tenofoviralafenamid, som er aktiv mot hepatitt B-virus (HBV).

Seponering av behandling med Biktarvy hos pasienter som er infisert med både hiv og HBV, kan være assosiert med alvorlig akutt forverring av hepatitt. Pasienter som er infisert med både hiv og HBV og som slutter å bruke Biktarvy, må overvåkes nøye med både klinisk oppfølging og laboratorieoppfølging i minst flere måneder etter at behandlingen er avsluttet.

Leversykdommer

Sikkerheten og effekten til Biktarvy hos pasienter med signifikante underliggende leversykdommer har ikke blitt fastslått.

Pasienter som tidligere har hatt leverdysfunksjon, inkl. kronisk aktiv hepatitt, har økt risiko for leverfunksjonsforstyrrelser under antiretroviral kombinasjonsterapi (CART, *combination antiretroviral therapy*) og skal overvåkes i samsvar med vanlig praksis. Hvis det er tegn til forverring av leversykdommen hos slike pasienter, må man vurdere å avbryte eller avslutte behandlingen.

Vekt og metabolske parametre

Vektøkning og en økning i lipid- og glukosenivåene i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Slike endringer kan være forbundet med både kontroll av sykdommen og livsstil. For lipider er det i noen tilfeller bevis for at det er en effekt av behandlingen, mens for vektøkning er det ingen sterke bevis som relaterer dette til noen spesiell behandling. For monitorering av lipidnivåer og glukose i blodet, vises det til etablerte retningslinjer for hiv-behandling. Lipidforstyrrelser skal behandles slik det anses klinisk hensiktsmessig.

Mitokondriell dysfunksjon etter eksponering *in utero*

Nukleos(t)idanaloger kan påvirke mitokondriefunksjonen i varierende grad, noe som er mest uttalt med stavudin, didanosin og zidovudin. Det er rapportert mitokondriell dysfunksjon hos hiv-negative spedbarn eksponert *in utero* og/eller postnalt for nukleosidanaloger. Dette gjelder hovedsakelig behandling med regimer som inneholder zidovudin. De viktigste bivirkningene som er rapportert, er hematologiske forstyrrelser (anemi, nøyropeni) og metabolske forstyrrelser (hyperlaktatemi, hyperlipasemi). Disse bivirkningene har ofte vært forbigående. I sjeldne tilfeller har senere forekommende nevrologiske forstyrrelser blitt rapportert (hypertoni, kramper, unormal atferd). Om slike nevrologiske forstyrrelser er forbigående eller permanente, er for tiden ukjent. Disse funnene skal vurderes for alle barn eksponert *in utero* for nukleos(t)idanaloger, som presenterer alvorlige kliniske funn med ukjent etiologi, spesielt nevrologiske funn. Disse funnene påvirker ikke gjeldende nasjonale retningslinjer for bruk av antiretroviral behandling av gravide kvinner for å forhindre vertikal overføring av hiv.

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av CART, kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske patogener oppstå og medføre alvorlige kliniske tilstander, eller forverring av symptomer. Slike reaksjoner har særlig vært sett i løpet av de første ukene eller månedene etter oppstart av CART. Relevante eksempler omfatter cytomegalovirus-retinit, generaliserte og/eller fokale mykobakterieinfeksjoner og *Pneumocystis jirovecii*-pneumonier. Ethvert symptom på inflammasjon bør utredes, og om nødvendig skal behandling startes.

Autoimmune forstyrrelser (som Graves sykdom og autoimmun hepatitt) er også rapportert å forekomme ved immunreaktivering. Rapportert tid til inntreden er imidlertid varierende, og disse bivirkningene kan forekomme mange måneder etter at behandlingen er igangsatt.

Oppportunistiske infeksjoner

Pasienter skal informeres om at Biktarvy eller annen antiretroviral behandling ikke helbreder hiv-infeksjon, og at de kan fortsette å utvikle opportunistiske infeksjoner og andre komplikasjoner forbundet med hiv-infeksjon, og derfor bør holdes under nøye klinisk observasjon av lege som har erfaring med behandling av pasienter med hiv-relaterte lidelser.

Osteonekrose

Det anses å være flere etiologiske faktorer (inkludert kortikosteroidbruk, alkoholbruk, alvorlig immunsuppresjon, høyere kroppsmasseindeks), men osteonekrose er rapportert i særlig grad hos pasienter med fremskreden hiv-sykdom og/eller langtidseksponering overfor antiretroviral kombinasjonsterapi (CART). Pasienter bør rådes til å kontakte lege hvis de opplever leddverk og smerte, leddstivhet eller bevegelingsproblemer.

Nefrotoksisitet

En potensiell risiko for nefrotoksisitet som følge av kronisk eksponering for lave nivåer av tenofovir på grunn av dosering med tenofoviralfenamid kan ikke utelukkes (se pkt. 5.3).

Samtidig administrering av andre legemidler

Biktarvy bør ikke administreres samtidig med antacida som inneholder magnesium/aluminium eller jerntilskudd på tom mage. Biktarvy skal administreres minst 2 timer før, eller med mat 2 timer etter antacida som inneholder magnesium/aluminium. Biktarvy skal administreres minst 2 timer før jerntilskudd, eller de kan tas sammen med mat (se pkt. 4.5).

Noen legemidler anbefales ikke administrert samtidig med Biktarvy: atazanavir, boceprevir, karbamazepin, ciklosporin (i.v. eller oral bruk), okskarbazepin, fenobarbital, fenytoin, rifabutin, rifapentin eller sukralfat.

Biktarvy skal ikke administreres samtidig med andre antiretrovirale legemidler.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

Biktarvy skal ikke administreres samtidig med andre antiretrovirale midler som inneholder tenofoviralfenamid, tenofoviridisoprosil, lamivudin eller adefovirdipivoksil brukt til behandling av HBV-infeksjon.

Biktegravir

Biktegravir er et substrat av CYP3A og UGT1A1. Samtidig administrering av biktegravir og legemidler som er potente induktorer av både CYP3A og UGT1A1, som rifampicin og johannesurt, kan redusere plasmakonsentrasjonen av biktegravir signifikant, noe som kan resultere i tap av terapeutisk effekt av Biktarvy og resistensutvikling, og derfor er samtidig administrering kontraindisert (se pkt. 4.3). Samtidig administrering av biktegravir med legemidler som er potente hemmere av både CYP3A og UGT1A1, som atazanavir, kan øke plasmakonsentrasjonen av biktegravir signifikant. Derfor anbefales ikke samtidig administrering.

Biktegravir er et substrat av både P-gp og BCRP. Den kliniske relevansen av dette er ikke fastslått. Det bør derfor utvises forsiktighet når biktegravir kombineres med legemidler som er kjent for å hemme P-gp og/eller BCRP (f.eks. makrolider, ciklosporin, verapamil, dronedaron, glekaprevir/pibrentasvir) (se også tabellen nedenfor).

Biktegravir hemmer organisk kationtransportør 2 (OCT2) og multidrug- og toksinekstruderende transportør 1 (MATE1) *in vitro*. Samtidig administrering av Biktarvy med OCT2 og MATE1-substratet metformin resulterte ikke i en klinisk signifikant økning av metformineksponeringen. Biktarvy kan administreres sammen med substrater av OCT2 og MATE1.

Biktegravir er ikke en hemmer eller induktor av CYP *in vivo*.

Emtricitabin

In vitro-studier og kliniske studier av farmakokinetiske legemiddelinteraksjoner har vist at potensialet for CYP-medierte interaksjoner som involverer emtricitabin med andre legemidler, er lavt. Samtidig administrering av emtricitabin med legemidler som elimineres ved aktiv tubulær sekresjon, kan øke konsentrasjonen av emtricitabin og/eller det samtidig administrerte legemidlet. Legemidler som reduserer nyrefunksjonen, kan øke konsentrasjonen av emtricitabin.

Tenofoviralafenamid

Tenofoviralafenamid transporteres av P-glykoprotein (P-gp) og brystkreftresistensprotein (BCRP). Samtidig administrering av Biktarvy med legemidler som påvirker P-gp- og BCRP-aktiviteten sterkt, kan føre til endringer i absorpsjonen av tenofoviralafenamid. Det er forventet at legemidler som inducerer P-gp-aktivitet (f.eks. rifabutin, karbamazepin, fenobarbital) reduserer absorpsjonen av tenofoviralafenamid, noe som fører til en redusert plasmakonsentrasjon av tenofoviralafenamid, som kan føre til tap av terapeutisk effekt av Biktarvy og resistensutvikling. Samtidig administrering av Biktarvy med andre legemidler som hemmer P-gp og BCRP kan øke absorpsjonen og plasmakonsentrasjonen av tenofoviralafenamid.

Tenofoviralafenamid er ikke en hemmer eller induktor av CYP3A *in vivo*.

Andre interaksjoner

Interaksjon mellom Biktarvy eller dets individuelle komponent(er) og samtidig administrerte legemidler er oppgitt i tabell 1 nedenfor (økning er vist som “↑”, reduksjon som “↓” og ingen endring som “↔”); alle Ingen effekt-grenser er 70 % - 143 %).

Tabell 1: Interaksjoner mellom enkeltkomponentene i Biktarvy og andre legemidler

Legemidler inndelt etter terapeutisk område/Mulig interaksjonsmekanisme	Effekter på nivået av legemidler. Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefaling ved samtidig administrering med Biktarvy
NATURLEGEMIDLER		
Johannesurt (<i>Hypericum perforatum</i>) (Induksjon av CYP3A, UGT1A1 og P-gp)	Interaksjonen er ikke undersøkt med noen av komponentene av Biktarvy. Samtidig administrering kan redusere plasmakonsentrasjoner av biktgravir og tenofoviralafenamid.	Samtidig administrering med johannesurt er kontraindisert på grunn av effekten johannesurt har på biktgravir-komponenten i Biktarvy.
ANTI-INFJEKTIVA		
Antimykobakterielle midler		
Rifampicin (600 mg én gang daglig), Biktgravir ¹ (Induksjon av CYP3A, UGT1A1 og P-gp)	Biktgravir: AUC: ↓ 75 % C _{max} : ↓ 28 % Interaksjonen er ikke undersøkt med tenofoviralafenamid. Samtidig administrering av rifampicin kan redusere plasmakonsentrasjonen av tenofoviralafenamid.	Samtidig administrering er kontraindisert på grunn av effekten av rifampicin på biktgravir-komponenten i Biktarvy.
Rifabutin (300 mg én gang daglig), Biktgravir ¹ (Induksjon av CYP3A og P-gp)	Biktgravir: AUC: ↓ 38 % C _{min} : ↓ 56 % C _{max} : ↓ 20 % Interaksjonen er ikke undersøkt med tenofoviralafenamid. Samtidig administrering av rifabutin kan redusere plasmakonsentrasjonen av tenofoviralafenamid.	Samtidig administrering anbefales ikke på grunn av den forventede reduksjonen av tenofoviralafenamid.
Rifapentin (Induksjon av CYP3A og P-gp)	Interaksjonen er ikke undersøkt med noen av komponentene av Biktarvy. Samtidig administrering av rifapentin kan redusere plasmakonsentrasjoner av biktgravir og tenofoviralafenamid.	Samtidig administrering anbefales ikke.

Legemidler inndelt etter terapeutisk område/Mulig interaksjonsmekanisme	Effekter på nivået av legemidler. Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefaling ved samtidig administrering med Biktarvy
Hiv-1-antivirale legemidler		
Atazanavir (300 mg én gang daglig), kobicistat (150 mg én gang daglig), biktgravir ¹ (Hemming av CYP3A, UGT1A1 og P-gp/BCRP)	Biktgravir: AUC: ↑ 306 % C _{max} : ↔	Samtidig administrering anbefales ikke.
Atazanavir (400 mg én gang daglig), biktgravir ¹ (Hemming av CYP3A og UGT1A1)	Biktgravir: AUC: ↑ 315 % C _{max} : ↔	
Anti-hepatitt C-virus-legemidler		
Boceprevir	Interaksjonen er ikke undersøkt med noen av komponentene av Biktarvy. Samtidig administrering med boceprevir kan potensielt ha negativ påvirkning på den intracellulære aktiveringen og kliniske antivirale effekten av tenofoviralafenamid, basert på <i>in vitro</i> -data.	Samtidig administrering anbefales ikke.
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg én gang daglig), Biktgravir/emtricitabin/tenofoviralafenamid ²	Biktgravir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofoviralafenamid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Ledipasvir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Sofosbuvirmetabolitt GS-331007: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Det er ikke nødvendig med dosejustering ved samtidig administrering.

Legemidler inndelt etter terapeutisk område/Mulig interaksjonsmekanisme	Effekter på nivået av legemidler. Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C_{max}, C_{min}	Anbefaling ved samtidig administrering med Biktarvy
Sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400/100/100+100 mg ³ én gang daglig), biktgravir/emtricitabin/tenofovirafenamid (Hemming av P-gp/BCRP)	Biktgravir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofovirafenamid: AUC: ↑ 57 % C _{max} : ↑ 28 % Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Sofosbuvirmetabolitt GS-331007: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Voksilaprevir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Det er ikke nødvendig med dosejustering ved samtidig administrering.
Antifungale midler		
Vorikonazol (300 mg to ganger daglig, biktgravir ¹) (Hemming av CYP3A)	Biktgravir: AUC: ↑ 61 % C _{max} : ↔	Ingen dosejustering er nødvendig ved samtidig administrering.
Itrakonazol Posakonazol (Hemming av P-gp/BCRP)	Interaksjonen er ikke undersøkt med noen av komponentene av Biktarvy. Samtidig administrering av itraconazol eller posakonazol kan øke plasmakonsentrasjonen av biktgravir.	
Makrolider		
Azitromycin Klaritromycin (Hemming av P-gp)	Ikke undersøkt. Interaksjonen er ikke undersøkt. Samtidig administrering av azitromycin eller klaritromycin kan øke plasmakonsentrasjonen av biktgravir.	Det anbefales å utvise forsiktighet på grunn av effekten disse midlene kan ha på biktgravir-komponenten i Biktarvy.

Legemidler inndelt etter terapeutisk område/Mulig interaksjonsmekanisme	Effekter på nivået av legemidler. Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefaling ved samtidig administrering med Biktarvy
ANTI-KONVULSIVA		
Karbamazepin (titrert fra 100 mg til 300 mg to ganger daglig), emtricitabin/tenofoviralfenamid ⁴ (Induksjon av CYP3A, UGT1A1 og P-gp)	Tenofoviralfenamid: AUC: ↓ 54 % C _{max} : ↓ 57 % Interaksjonen er ikke undersøkt med biktegravir. Samtidig administrering av karbamazepin kan redusere plasmakonsentrasjonen av biktegravir.	Samtidig administrering anbefales ikke.
Okskarbazepin Fenobarbital Fenytoin (Induksjon av CYP3A, UGT1A1 og P-gp)	Interaksjonen er ikke undersøkt med noen av komponentene av Biktarvy. Samtidig administrering av okskarbazepin, fenobarbital eller fenytoin kan redusere plasmakonsentrasjoner av biktegravir og tenofoviralfenamid.	Samtidig administrering anbefales ikke.
ANTACIDA, TILSKUDD OG BUFREDE LEGEMIDLER		
Antaciduspensjon med magnesium/aluminium (20 ml enkeltdose ⁵), biktegravir (kelatdannelse med polyvalente kationer)	Biktegravir (antaciduspensjon 2 timer før, fastende): AUC: ↓ 52 % C _{max} : ↓ 58 % Biktegravir (antaciduspensjon etter 2 timer, fastende): AUC: ↔ C _{max} : ↔ Biktegravir (samtidig administrering, fastende): AUC: ↓ 79 % C _{max} : ↓ 80 % Biktegravir (samtidig administrering med mat): AUC: ↓ 47 % C _{max} : ↓ 49 %	Biktarvy skal ikke tas samtidig med tilskudd som inneholder magnesium og/eller aluminium, på grunn av den forventede betydelige reduksjonen i biktegravir-eksponering (se pkt. 4.4). Biktarvy skal administreres minst 2 timer før, eller sammen med mat 2 timer etter antacida som inneholder magnesium og/eller aluminium.
Ferrofumarat (324 mg enkeltdose), biktegravir (kelatdannelse med polyvalente kationer)	Biktegravir (samtidig administrering, fastende): AUC: ↓ 63 % C _{max} : ↓ 71 % Biktegravir (samtidig administrering med mat): AUC: ↔ C _{max} : ↓ 25 %	Biktarvy skal administreres minst 2 timer før jerntilskudd eller tas sammen med mat.
Kalsiumkarbonat (1200 mg enkeltdose), biktegravir (kelatdannelse med polyvalente kationer)	Biktegravir (samtidig administrering, fastende): AUC: ↓ 33 % C _{max} : ↓ 42 % Biktegravir (samtidig administrering med mat): AUC: ↔ C _{max} : ↔	Biktarvy og kalsiumholdige tilskudd kan tas sammen, uten hensyn til mat.
Sukralfat (kelatdannelse med polyvalente kationer)	Interaksjonen er ikke undersøkt med noen av komponentene av Biktarvy. Samtidig administrering kan redusere plasmakonsentrasjonen av biktegravir.	Samtidig administrering anbefales ikke.

Legemidler inndelt etter terapeutisk område/Mulig interaksjonsmekanisme	Effekter på nivået av legemidler. Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C_{max}, C_{min}	Anbefaling ved samtidig administrering med Biktarvy
ANTIDEPRESSIVA		
Sertralin (50 mg enkeltdose), tenofoviralfenamid ⁶	Tenofoviralfenamid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Sertralin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Det forventes ingen interaksjon med biktgravir og emtricitabin.	Det er ikke nødvendig med dosejustering ved samtidig administrering.
IMMUNSUPPRESSIVA		
Ciklosporin (i.v. eller oral bruk) (P-gp-hemming)	Interaksjonen er ikke undersøkt med noen av komponentene i Biktarvy. Samtidig administrering med ciklosporin (i.v. eller oral bruk) forventes å øke plasmakonsentrasjoner av både biktgravir og tenofoviralfenamid.	Samtidig administrering av ciklosporin (i.v. eller oral bruk) anbefales ikke. Hvis samtidig administrering er nødvendig, anbefales klinisk og biologisk overvåking, spesielt av nyrefunksjon.
OPIOIDER		
Metadon	Ikke undersøkt. (hemming av CYP1A2, 2B6, 2D6 av en biktgravirmetabolitt kan ikke utelukkes).	Det anbefales å utvise forsiktighet.
ORALE ANTIDIABETIKA		
Metformin (500 mg to ganger daglig), biktgravir/emtricitabin/tenofoviralfenamid (hemming av OCT2/MATE1)	Metformin: AUC: ↑ 39 % C _{min} : ↑ 36 % C _{max} : ↔	Ingen dosejustering er nødvendig ved samtidig administrering hos pasienter med normal nyrefunksjon. Hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon, bør nøye overvåking vurderes ved oppstart av samtidig administrering av biktgravir med metformin, på grunn av høyere risiko for melkesyreacidose hos disse pasientene. En justering av metformindosen bør vurderes om nødvendig.
ORALE PREVENSMIDLER		
Norgestimat (0,180/0,215/0,250 mg én gang daglig)/ etinyløstradiol (0,025 mg én gang daglig), biktgravir ¹	Norelgestromin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Ingen dosejustering er nødvendig ved samtidig administrering.
Norgestimat (0,180/0,215/0,250 mg én gang daglig), etinyløstradiol (0,025 mg én gang daglig)/emtricitabin/tenofoviralfenamid ⁴	Norgestrel: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Etinyløstradiol: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	

Legemidler inndelt etter terapeutisk område/Mulig interaksjonsmekanisme	Effekter på nivået av legemidler. Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefaling ved samtidig administrering med Biktarvy
SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Midazolam (2 mg, mikstur, enkeltdose), biktegravir/emtricitabin/ tenofovirafenamid	Midazolam: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Ingen dosejustering er nødvendig ved samtidig administrering.

- 1 Denne studien ble utført med biktegravir 75 mg enkeltdose
- 2 Denne studien ble utført med biktegravir/emtricitabin/tenofovirafenamid 75/200/25 mg én gang daglig
- 3 Studie gjennomført med voksilaprevir 100 mg i tillegg for å oppnå voksilaprevireksponering som forventet hos HCV-infiserte pasienter.
- 4 Denne studien ble utført med emtricitabin/tenofovirafenamid 200/25 mg én gang daglig
- 5 Antacida med maks. styrke inneholdt 80 mg aluminiumhydroksid, 80 mg magnesiumhydroksid og 8 mg simetikon per ml
- 6 Denne studien ble utført med elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofovirafenamid 150/150/200/10 mg én gang daglig

Basert på legemiddelinteraksjonsstudier gjennomført med Biktarvy eller komponentene i Biktarvy, er det ikke forventet klinisk signifikante legemiddelinteraksjoner med: amlodipin, atorvastatin, buprenorfin, drospirenon, famciklovir, famotidin, flutikason, nalokson, norbuprenorfin, omeprazol eller rosuvastatin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data (utfallet av mindre enn 300 graviditeter) på bruk av biktegravir eller tenofovirafenamid hos gravide kvinner. En stor mengde data (utfallet av mer enn 1000 eksponerte graviditeter) indikerer ikke potensial for misdannelser eller føto-/neonatal toksisitet assosiert med emtricitabin.

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter av emtricitabin med hensyn til fertilitetsparametere, svangerskapsforløp, fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling. Studier av biktegravir og tenofovirafenamid, administrert separat, hos dyr har ikke vist noen tegn på skadelige effekter på fertilitetsparametere, svangerskapsforløp eller fosterutvikling (se pkt. 5.3).

Biktarvy skal bare brukes under graviditet dersom de mulige fordelene veier opp for mulig risiko for fosteret.

Amming

Det er ukjent om biktegravir eller tenofovirafenamid blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Emtricitabin blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. I dyrestudier ble biktegravir påvist i plasma hos diende rotteavkom, sannsynligvis på grunn av forekomsten av biktegravir i melk, uten effekt på diende avkom. Det har i dyrestudier blitt påvist at tenofovir blir skilt ut i morsmelk.

Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon om effektene av alle komponentene i Biktarvy på nyfødte/spedbarn, Biktarvy skal derfor ikke brukes ved amming.

For å unngå å overføre hiv-smitten til spedbarnet anbefales det at hiv-infiserte kvinner ikke ammer spedbarna sine under noen omstendigheter.

Fertilitet

Ingen data vedrørende effekten av Biktarvy på fertilitet er tilgjengelig. Dyrestudier indikerer ingen effekter av biktegravir, emtricitabin eller tenofovirafenamid på paring eller fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Pasienter bør informeres om at det er rapportert om svimmelhet under behandling med komponentene i Biktarvy (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Vurdering av bivirkninger er basert på sikkerhetsdata fra alle fase 2- og 3-studier med Biktarvy. I kliniske studier av behandlingsnaive pasienter som fikk Biktarvy i 48 uker, var de hyppigst rapporterte bivirkningene hodepine (5 %), diaré (5 %) og kvalme (4 %).

Tabulerte oppsummering av bivirkninger

Bivirkningene i tabell 2 er listet opp etter organklassesystem og frekvens. Frekvenser er definert som følger: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$).

Tabell 2: Tabell over bivirkninger¹

Frekvens	Bivirkning
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	
Mindre vanlige:	anemi ²
<i>Psykiatriske lidelser</i>	
Vanlige:	depresjon, unormale drømmer
Mindre vanlige:	suicidal atferd, angst, søvnforstyrrelser
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	
Vanlige:	hodepine, svimmelhet
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	
Vanlige:	diaré, kvalme
Mindre vanlige:	oppkast, abdominale smerter, dyspepsi, flatulens
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>	
Mindre vanlige:	hyperbilirubinemi
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>	
Mindre vanlige:	angioødem ^{2,3} , utslett, pruritus
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>	
Mindre vanlige:	artralgi ³
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	
Vanlige:	tretthet

¹ Med unntak av angioødem og anemi (se fotnote 2), ble alle bivirkninger identifisert fra kliniske studier av legemidler som inneholdt emtricitabin+tenofoviralfenamid. Frekvensene ble hentet fra kliniske fase 3-studier av Biktarvy med behandlingsnaive pasienter i 48 uker (GS-US-380-1489 og GS-US-380-1490).

² Denne bivirkningen ble ikke sett i de kliniske studiene av legemidler som inneholdt emtricitabin+tenofoviralfenamid, men ble observert i kliniske studier eller etter markedsføring når emtricitabin ble brukt sammen med andre antiretrovirale legemidler.

³ Denne bivirkningen ble observert for emtricitabin ved overvåkning etter markedsføring, men ble ikke sett i randomiserte, kontrollerte kliniske studier med voksne, eller i pediatriske kliniske hiv-studier av emtricitabin. Frekvenskategorien mindre vanlig ble estimert fra en statistisk beregning basert på det totale antallet pasienter eksponert for emtricitabin i disse kliniske studiene (n = 1563).

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Metabolske parametre

Vekt og nivåer av lipider og glukose i blodet kan øke i løpet av antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av CART, kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske infeksjoner oppstå. Autoimmune forstyrrelser (som Graves sykdom og autoimmun hepatitt) er også rapportert. Rapportert tid til

inntreden er imidlertid varierende, og disse bivirkningene kan forekomme mange måneder etter at behandlingen er igangsatt (se pkt. 4.4).

Osteonekrose

Tilfeller av osteonekrose er rapportert, særlig hos pasienter med generelt kjente risikofaktorer, fremskreden hiv-sykdom eller langtidseksposering overfor CART. Hyppigheten av dette er ikke kjent (se pkt. 4.4).

Endringer i serumkreatinin

Biktegravir øker serumkreatinin grunnet hemming av tubulær sekresjon av kreatinin, men disse endringene anses ikke å være klinisk relevante siden de ikke reflekterer en endring i glomerulær filtrasjonshastighet. Økninger i serumkreatinin oppsto innen uke 4 av behandlingen, og holdt seg stabile gjennom 48 uker. I studie GS-US-380-1489 og GS-US-380-1490 økte median (Q1, Q3) serumkreatinin med 0,10 (0,03; 0,17) mg/dl, 0,11 (0,03; 0,18) mg/dl og 0,11 (0,04; 0,19) mg/dl fra baseline til uke 48 i gruppene med henholdsvis Biktarvy, abakavir/dolutegravir/lamivudin og dolutegravir+emtricitabin/tenofoviralafenamid. Det var ingen seponeringer grunnet nyrebivirkninger gjennom 48 uker i kliniske Biktarvy-studier.

Endringer i bilirubin

I studie GS-US-380-1489 og GS-US-380-1490 ble økninger i total bilirubin observert hos 12 % av behandlingsnaive pasienter som fikk administrert Biktarvy i 48 uker. Økningene var primært av grad 1 (9 %) og grad 2 (3 %) (1,0 til 2,5 x øvre normalgrense [ULN]), og var ikke assosiert med leverbivirkninger eller andre leverrelaterte laboratorieavvik. Det var ingen seponeringer grunnet leverbivirkninger gjennom 48 uker i kliniske Biktarvy-studier.

Andre spesielle populasjoner

Pasienter med samtidig hepatitt B-infeksjon

Hos 16 voksne som samtidig var infisert med hiv og HBV og fikk Biktarvy (8 hiv/HBV behandlingsnaive voksne i studie GS-US-380-1490; 8 hiv/HBV-supprimerte voksne i studie GS-US-380-1878), var sikkerhetsprofilen for Biktarvy lik den hos pasienter med hiv-1 monoinfeksjon (se pkt. 5.1).

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Hvis overdosering forekommer, må pasienten overvåkes for tegn på toksisitet (se pkt. 4.8). Behandling av overdosering med Biktarvy består av generelle støttetiltak inkludert overvåking av vitale tegn samt observasjon av pasientens kliniske status.

Det finnes intet spesifikt antidot mot overdosering med Biktarvy. Ettersom biktegravir er sterkt bundet til plasmaproteiner, er det usannsynlig at det vil fjernes i større grad ved hemodialyse eller peritoneal dialyse. Emtricitabin kan fjernes med hemodialyse, som fjerner ca. 30 % av dosen med emtricitabin over en dialyseperiode på 3 timer som startes innen 1,5 timer etter dosering av emtricitabin. Tenofovir fjernes effektivt ved hemodialyse med en ekstraksjonskoeffisient på ca. 54 %. Det er ikke kjent om emtricitabin eller tenofovir kan fjernes ved peritoneal dialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antivirale midler til systemisk bruk; antivirale midler for behandling av hiv-infeksjoner, kombinasjoner. ATC-kode: J05AR20

Virkningsmekanisme og farmakodynamiske effekter

Biktegravir er en *integrase strand transfer inhibitor* (INSTI) som bindes til det aktive setet i integrasen og blokkerer trådovertføringstrinnet i integreringen av retroviralt deoksyribonukleinsyre (DNA) som er avgjørende for hiv-replikasjonssyklusen. Biktegravir har aktivitet mot hiv-1 og hiv-2.

Emtricitabin er en nukleosid reverstranskriptasehemmer (NRTI, *nucleoside reverse transcriptase inhibitor*) og analog av 2'-deoksytydin. Emtricitabin fosforyleres av cellulære enzymer og danner emtricitabintrifosfat. Emtricitabintrifosfat hemmer hiv-replikasjon gjennom inkorporering i viralt DNA av hiv-revers transkriptase (RT), som fører til DNA-kjedeterminering. Emtricitabin har aktivitet mot hiv-1, hiv-2 og HBV.

Tenofoviralfenamid er en nukleotid revers transkriptasehemmer (NtRTI, *nucleotide reverse transcriptase inhibitor*), og fosfonamidat-prodrug til tenofovir (2'-deoksyadenosin monofosfat analog). Celler er permeable for tenofoviralfenamid, og grunnet økt plasmastabilitet og intracellulær aktivering gjennom hydrolyse ved katepsin A, er tenofoviralfenamid mer effektivt enn tenofovirdisoproksilfumarat i å oppkonsentrere tenofovir i perifere mononukleære blodceller (PBMCeller) (inkludert lymfocytter og andre målceller for hiv) og makrofager. Intracellulær tenofovir fosforyleres deretter til den farmakologisk aktive metabolitten tenofovirdifosfat. Tenofovirdifosfat hemmer hiv-replikering gjennom inkorporering i viralt DNA ved hiv-RT, som fører til DNA-kjedeterminering. Tenofovir har aktivitet mot hiv-1, hiv-2 og HBV.

Antiviral aktivitet *in vitro*

Den antivirale aktiviteten til biktegravir i laboratorie- og kliniske isolater av hiv-1 ble analysert i lymfoblastoide cellelinjer, PBMCeller, primære monocytter/makrofagceller og CD4⁺-T-lymfocytter. Verdiene for 50 % effektiv konsentrasjon (EC₅₀) for biktegravir varierte fra < 0,05 til 6,6 nM. Proteinjustert EC₉₅ av biktegravir var 361 nM (0,162 mikrogram/ml) for villtype hiv-1-virus. Biktegravir viste antiviral aktivitet i cellekultur mot hiv-1-gruppen (M, N, O), inkludert subtypene A, B, C, D, E, F og G (EC₅₀-verdier i et område fra < 0,05 til 1,71 nM), og aktivitet mot hiv-2 (EC₅₀ = 1,1 nM).

Den antivirale aktiviteten av emtricitabin i laboratorie- og kliniske isolater av hiv-1 ble analysert i lymfoblastoide cellelinjer, MAGI CCR5-cellelinjer og perifere blodlymfocytter. EC₅₀-verdiene for emtricitabin varierte fra 0,0013 til 0,64 µM. Emtricitabin viste antiviral aktivitet i cellekulturer mot hiv-1-subtypene A, B, C, D, E, F og G (EC₅₀-verdier varierte fra 0,007 til 0,075 µM) og aktivitet mot hiv-2 (EC₅₀-verdier på 0,007 til 1,5 µM).

Den antivirale aktiviteten av tenofoviralfenamid i laboratorie- og kliniske isolater mot hiv-1 subtype B ble analysert i lymfoblastoide cellelinjer, PBMCeller, primære monocytter/makrofagceller og CD4⁺-T-lymfocytter. EC₅₀-verdiene for tenofoviralfenamid varierte fra 2,0 til 14,7 nM. Tenofoviralfenamid viste antiviral aktivitet i cellekulturer mot alle hiv-1-grupper (M, N og O), inkludert subtypene A, B, C, D, E, F og G (EC₅₀-verdier varierte fra 0,10 til 12,0 nM) og viste aktivitet mot hiv-2 (EC₅₀-verdier varierte fra 0,91 til 2,63 nM).

Resistens

In vitro

Hiv-1-isolater med redusert følsomhet for biktegravir er blitt selektert i cellekultur. I ett utvalg oppsto aminosyresubstitusjonene M50I og R263K og fenotypisk følsomhet for biktegravir ble redusert

henholdsvis 1,3, 2,2 og 2,9 ganger for M50I, R263K og M50I+R263K. I et annet utvalg oppsto aminosyresubstitusjonene T66I og S153F og fenotypisk følsomhet for biktegravir ble endret 0,4, 1,9 og 0,5 ganger for henholdsvis T66I, S153F og T66I+S153F.

Hiv-1-isolater med redusert følsomhet for emtricitabin er blitt selektert i cellekultur og hadde M184V/I-mutasjoner i hiv-1RT.

Hiv-1-isolater med redusert følsomhet overfor tenofovirafenamid er blitt selektert i cellekultur og hadde K65R-mutasjon i hiv-1-RT. I tillegg er en forbigående K70E-mutasjon i hiv-1-RT observert. Hiv-1-isolater med K65-mutasjonen har lavgradig redusert følsomhet for abakavir, emtricitabin, tenofovir og lamivudin. Legemiddelresistensstudier *in vitro* med tenofovirafenamid har ikke vist noen utvikling av høy resistens i langtidskultur.

Blant behandlingsnaive (studie GS-US-380-1489 og GS-US-380-1490) og virologisk suppresserte pasienter (studie GS-US-380-1844 og GS-US-380-1878), hadde ingen pasienter som fikk Biktarvy hiv-1 med behandlingsrelatert genotypisk eller fenotypisk resistens overfor biktegravir, emtricitabin eller tenofovirafenamid i resistensanalysepopulasjonen (n=13 med hiv-1 RNA \geq 200 kopier/ml ved bekreftet virologisk svikt i uke 48, eller ved tidspunktet for tidlig seponering av studiemedisinen). På tidspunktet for inklusjon i studien, hadde seks behandlingsnaive pasienter og én virologisk suppressert pasient som fikk Biktarvy, eksisterende mutasjoner (6 forsøkspersoner med T97A og én behandlingsnaiv forsøksperson med Q148H + G140S); alle hadde hiv-1 RNA < 50 kopier/ml i uke 48.

Kryssresistens

Følsomheten til biktegravir ble testet mot 64 INSTI-resistente kliniske isolater (20 med enkeltsubstitusjoner og 44 med 2 eller flere substitusjoner). Av disse hadde alle enkelt- og doble mutantisolater som manglet Q148H/K/R og 10 av 24 isolater med Q148H/K/R med ytterligere INSTI-resistensassosierte substitusjoner \leq 2,5 ganger mindre følsomhet for biktegravir; > 2,5 ganger redusert følsomhet for biktegravir ble funnet for 14 av de 24 isolatene som inneholdt G140A/C/S- og Q148H/R/K-substitusjoner i integrase. Av disse hadde 9 av de 14 isolatene flere mutasjoner ved L74M, T97A eller E138A/K. I tillegg hadde stedsrettede mutanter med G118R og T97A+G118R henholdsvis 3,4 og 2,8 ganger mindre følsomhet for biktegravir. Relevansen av disse *in vitro*-dataene for kryssresistens gjenstår å bli fastslått i klinisk praksis.

Biktegravir viste tilsvarende antiviral aktivitet mot 5 NNRTI-resistente, 3 NRTI-resistente og 4 PI-resistente hiv-1-mutante kloner, sammenlignet med villtpestemmen.

Emtricitabinresistente virus med M184V/I-substitusjon var kryssresistente mot lamivudin, men beholdt følsomheten overfor didanosin, stavudin, tenofovir og zidovudin.

K65R- og K70E-mutasjonene førte til redusert følsomhet overfor abakavir, didanosin, lamivudin, emtricitabin og tenofovir, men beholdt følsomhet overfor zidovudin. Multinukleosidresistent hiv-1 med dobbelt innsatt T69S-mutasjon eller med et Q151M-mutasjonskompleks, inkludert K65R, viste redusert følsomhet overfor tenofovirafenamid.

Kliniske data

Effekten og sikkerheten til Biktarvy hos hiv-1-infiserte, behandlingsnaive voksne er basert på 48-ukers data fra to randomiserte, dobbeltblinde studier med aktiv kontroll, GS-US-380-1489 (n = 629) og GS-US-380-1490 (n = 645).

Effekten og sikkerheten til Biktarvy hos virologisk suppresserte voksne infisert med hiv-1, er basert på 48-ukers data fra en randomisert, dobbeltblind studie med aktiv kontroll, GS-US-380-1844 (n = 563), og en randomisert, åpen studie med aktiv kontroll, GS-US-380-1878 (n = 577).

Hiv-1-infiserte, behandlingsnaive pasienter

I studie GS-US-380-1489 ble pasienter randomisert i forholdet 1:1 til å motta enten B/F/TAF (n=314) eller abakavir/dolutegravir/lamivudin (600/50/300 mg) (n = 315) én gang daglig. I studie GS-US-380-

1490 ble pasienter randomisert i forholdet 1:1 til å motta enten B/F/TAF (n = 320) eller dolutegravir + emtricitabin/tenofovirafenamid (50+200/25 mg) (n = 325) én gang daglig.

I studie GS-US-380-1489 og GS-US-380-1490 var gjennomsnittsalderen 35 år (18-77 år), 89 % var menn, 58 % var hvite, 33 % var svarte og 3 % var asiatiske. Tjuefire prosent av pasientene var av spansk/latin-amerikansk herkomst. Prevalensen av forskjellige subtyper var sammenligbar på tvers av alle tre behandlingsgrupper, med subtype B som dominerende i begge grupper; 11 % var ikke B-subtyper. Gjennomsnittlig baseline plasma hiv-1 RNA var 4,4 log₁₀ kopier/ml (1,3-6,6). Gjennomsnittlig baseline CD4+ celleantall var 460 celler/mm³ (0-1636) og 11 % hadde CD4+ celleantall mindre enn 200 celler/mm³. Atten prosent av pasientene hadde virusmengde ved baseline på mer enn 100 000 kopier/ml. I begge studier ble pasienter stratifisert etter baseline hiv-1 RNA (100 000 kopier/ml eller mindre, mer enn 100 000 kopier/ml til 400 000 kopier/ml eller mindre, eller mer enn 400 000 kopier/ml), etter CD4-celleantall (mindre enn 50 celler/μl, 50-199 celler/μl, eller 200 celler/μl eller mer), og etter region (USA eller utenfor USA).

Behandlingsutfall i studie GS-US-380-1489 og GS-US-380-1490 ved uke 48 er vist i tabell 3.

Tabell 3: Samlede virologiske resultater fra studiene GS-US-380-1489 og GS-US-380-1490 ved uke 48 hos behandlingsnaive pasienter^a

	B/F/TAF(n = 634) ^b	ABC/DTG/3TC (n = 315) ^c	DTG + F/TAF (n = 325) ^d
Hiv-1 RNA < 50 kopier/ml	91 %	93 %	93 %
Behandlingsforskjell (95 % KI) B/F/TAF kontra komparator	-	-2,1 % (-5,9 % til 1,6 %)	-1,9 % (-5,6 % til 1,8 %)
Hiv-1 RNA ≥ 50 kopier/ml^e	3 %	3 %	1 %
Ingen virologiske data ved uke 48-vinduet	6 %	4 %	6 %
Seponert studielegemiddel pga. bivirkninger eller død ^f	< 1 %	1 %	1 %
Seponert studielegemiddel av andre grunner og siste tilgjengelige hiv-1 RNA < 50 kopier/ml ^g	4 %	3 %	4 %
Manglende data i løpet av vinduet, men tar studielegemiddel	2 %	< 1 %	1 %
Andel (%) pasienter med hiv-1 RNA < 50 kopier/ml etter subgruppe^h			
Etter baseline viral belastning			
≤ 100 000 kopier/ml	92 %	94 %	93 %
> 100 000 kopier/ml	87 %	90 %	94 %
Etter baseline CD4+ celleantall			
< 200 celler/mm ³	90 %	81 %	100 %
≥ 200 celler/mm ³	91 %	94 %	92 %
Hiv-1 RNA < 20 kopier/ml	85 %	87 %	87 %

ABC = abakavir DTG = dolutegravir 3TC = lamivudin F/TAF = emtricitabin/tenofovirafenamid

a Uke 48-vindu var mellom dag 295 og 378 (inklusive).

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

c Studie GS-US-380-1489.

d Studie GS-US-380-1490.

e Inkluderer pasienter som hadde ≥ 50 kopier/ml i uke 48-vinduet; pasienter som seponerte tidlig pga. mangel på eller tap av effekt, pasienter som seponerte av andre grunner enn bivirkninger, død eller mangel på eller tap av effekt, og som på tidspunktet for seponeringen hadde en virusmengde på ≥ 50 kopier/ml.

f Inkluderer pasienter som seponerte pga. bivirkninger eller død på ethvert tidspunkt fra dag 1 gjennom hele tidsvinduet, hvis dette førte til ingen virologiske data om behandling i løpet av det spesifiserte vinduet.

g Inkluderer pasienter som seponerte av andre grunner enn bivirkninger, død eller mangel på eller tap av effekt; f.eks. tilbaketrukket samtykke, uteblitt fra oppfølging osv.

h Pasienter som hadde ≥ 50 kopier/ml i uke 48-vinduet omfattet pasienter som seponerte tidlig på grunn av mangel på eller tap av effekt (n = 0) og pasienter som seponerte av andre årsaker enn bivirkninger, død eller mangel på eller tap av effekt (B/F/TAF n = 12; ABC/DTG/3TC n = 2; DTG+F/TAF n = 3), og som på tidspunktet for seponering hadde en virusmengde på ≥ 50 kopier/ml.

Biktarvy var ikke underlegent (non-inferior) i å oppnå hiv-1 RNA < 50 kopier/ml ved uke 48 sammenlignet med henholdsvis abakavir/dolutegravir/lamivudin og dolutegravir+emtricitabin/tenofovirafenamid. Behandlingsresultatene var like for undergruppene med hensyn til alder, kjønn, rase, baseline virusbelastning, baseline CD4+ celleantall og region.

I studie GS-US-380-1489 og GS-US-380-1490 var gjennomsnittsoekningen fra baseline i CD4+ celleantall ved uke 48: 207, 229 og 201 celler/mm³ i de samlede gruppene med henholdsvis B/F/TAF, abakavir/dolutegravir/lamivudin og dolutegravir+emtricitabin/tenofovirafenamid.

Hiv-1-infiserte, virologisk suppresserte pasienter

I studie GS-US-380-1844 ble effekten og sikkerheten ved å bytte fra et regime med dolutegravir+abakavir/lamivudin eller abakavir/dolutegravir/lamivudin til B/F/TAF evaluert i en randomisert, dobbeltblind studie av virologisk suppresserte (hiv-1 RNA < 50 kopier/ml) hiv-1-infiserte voksne (n = 563). Pasientene måtte ha vært stabilt suppresserte (hiv-1 RNA < 50 kopier/ml) på sitt baseline-regime i minst 3 måneder før inklusjon i studien. Pasientene ble randomisert i forholdet 1:1 til enten å bytte til B/F/TAF ved baseline (n = 282), eller fortsette med sitt baseline antiretrovirale regime (n = 281). Pasientene hadde en gjennomsnittsalder på 45 år (20-71 år), 89 % var menn, 73 % var hvite og 22 % var svarte. Sytten prosent av pasientene var av spansk/latin-amerikansk herkomst. Prevalensen av forskjellige hiv-1-subtyper var sammenlignbar mellom behandlingsgruppene, med subtype B som dominerende i begge grupper; 5 % var ikke B-subtyper. Gjennomsnittlig baseline CD4+ celleantall var 723 celler/mm³ (124-2444).

I studie GS-US-380-1878 ble effekten og sikkerheten ved å bytte fra enten abakavir/lamivudin eller emtricitabin/tenofovir disoproksilfumarat (200/300 mg) pluss atazanavir eller darunavir (forsterket enten med kobicistat eller ritonavir) til B/F/TAF evaluert i en randomisert, åpen studie av virologisk suppresserte hiv-1-infiserte voksne (n = 577). Pasientene måtte ha vært stabilt suppresserte på sitt baseline-regime i minst 6 måneder og måtte ikke tidligere ha vært behandlet med noen INSTI. Pasientene ble randomisert i forholdet 1:1 til enten å bytte til B/F/TAF (n = 290) eller fortsette på sitt baseline antiretrovirale regime (n = 287). Pasientene hadde en gjennomsnittsalder på 46 år (20-79 år), 83 % var menn, 66 % var hvite og 26 % var svarte. Nitten prosent av pasientene var av spansk/latin-amerikansk herkomst. Gjennomsnittlig baseline CD4+ celleantall var 663 celler/mm³ (62-2582). Prevalensen av forskjellige subtyper var sammenlignbar på tvers av behandlingsgruppene, med subtype B som dominerende i begge grupper; 11 % var ikke B-subtyper. Pasientene ble stratifisert etter tidligere behandlingsregime. Ved screening fikk 15 % av pasientene abakavir/lamivudin pluss atazanavir eller darunavir (forsterket med enten kobicistat eller ritonavir) og 85 % av pasientene fikk emtricitabin/tenofovir disoproksilfumarat pluss atazanavir eller darunavir (forsterket med enten kobicistat eller ritonavir).

Behandlingsutfall i studie GS-US-380-1844 og GS-US-380-1878 ved uke 48 er vist i tabell 4.

Tabell 4: Virologiske resultater fra studiene GS-US-380-1844 og GS-US-380-1878 ved uke 48^a

	Studie GS-US-380-1844		Studie GS-US-380-1878	
	B/F/TAF (n = 282)	ABC/DTG/3TC (n = 281)	B/F/TAF (n = 290)	Baseline ATV- eller DRV- basert regime (n = 287)
Hiv-1 RNA < 50 kopier/ml	94 %	95 %	92 %	89 %
Behandlingsforskjell (95 % KI)	-1,4 % (-5,5 % til 2,6 %)		3,2 % (-1,6 % til 8,2 %)	
Hiv-1 RNA ≥ 50 kopier/ml^b	1 %	< 1 %	2 %	2 %
Behandlingsforskjell (95 % KI)	0,7 % (-1,0 % til 2,8 %)		0,0 % (-2,5 % til 2,5 %)	
Ingen virologiske data ved uke 48-vinduet	5 %	5 %	6 %	9 %
Seponert studielegemiddel pga. bivirkninger eller død og siste tilgjengelige hiv-1 RNA < 50 kopier/ml	2 %	1 %	1 %	1 %

	Studie GS-US-380-1844		Studie GS-US-380-1878	
	B/F/TAF (n = 282)	ABC/DTG/3TC (n = 281)	B/F/TAF (n = 290)	Baseline ATV- eller DRV- basert regime (n = 287)
Seponert studielegemiddel av andre grunner og siste tilgjengelige hiv-1 RNA < 50 kopier/ml ^c	2 %	3 %	3 %	7 %
Manglende data i løpet av vinduet, men tar studielegemiddel	2 %	1 %	2 %	2 %

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

a Uke 48-vindu var mellom dag 295 og 378 (inklusive).

b Inkluderer pasienter som hadde ≥ 50 kopier/ml i uke 48-vinduet; pasienter som seponerte tidlig pga. mangel på eller tap av effekt, pasienter som seponerte av andre grunner enn mangel på eller tap av effekt, og som på tidspunktet for seponeringen hadde en virusmengde på ≥ 50 kopier/ml.

c Inkluderer pasienter som seponerte av andre grunner enn bivirkninger, død eller mangel på eller tap av effekt; f.eks. tilbaketrukket samtykke, uteblitt fra oppfølging osv.

B/F/TAF var ikke underlegent (non-inferior) overfor kontrollregimet i begge studier.

Behandlingsresultatene i behandlingsgruppene var like på tvers av undergrupper etter alder, kjønn, rase og region.

I GS-US-380-1844 var gjennomsnittlig endring fra baseline i CD4+ celleantall i uke 48 -31 celler/mm³ hos pasienter som byttet til B/F/TAF og 4 celler/mm³ hos pasienter som fortsatte å bruke abakavir/dolutegravir/lamivudin. I GS-US-380-1878 var gjennomsnittlig endring fra baseline i CD4+ celleantall i uke 48 25 celler/mm³ hos pasienter som byttet til B/F/TAF og 0 celler/mm³ hos pasienter som ble værende på sine baseline-regimer.

Pasienter med samtidig hiv og HBV-infeksjon

Antallet pasienter som samtidig er infisert med hiv og HBV og behandlet med B/F/TAF er begrenset. I studie GS-US-380-1490 var 7 av 8 pasienter infisert med både hiv/HBV ved baseline og randomisert til å få B/F/TAF, HBV-supprimerte (HBV DNA < 29 IU/ml) og hadde hiv-1 RNA < 50 kopier/ml ved uke 48. Én pasient manglet HBV DNA-data ved uke 48.

I studie GS-US-380-1878 ved uke 48 opprettholdt 100 % (8/8) av pasientene infisert med både hiv/HBV ved baseline i B/F/TAF-armen HBV DNA < 29 IU/ml (manglet = ekskludert analyse) og hiv RNA < 50 kopier/ml.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med B/F/TAF i én eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen av hiv-1-infeksjon hos mennesker (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Biktegravir absorberes etter oral administrering med maksimal plasmakonsentrasjon 2,0-4,0 timer etter administrering av B/F/TAF. Sammenlignet med fastende forhold, resulterte administrering av B/F/TAF enten med et måltid med moderat fettinnhold (~600 kcal, 27 % fett) eller høyt fettinnhold (~800 kcal, 50 % fett) i en økning i biktegravir AUC (24 %). Denne beskjedne endringen anses ikke å være klinisk relevant, og B/F/TAF kan administreres med eller uten mat.

Etter oral administrering av B/F/TAF med eller uten mat hos voksne infisert med hiv-1, var de farmakokinetiske parametrene i gjennomsnitt ved gjentatt dosering (CV %) med biktegravir $C_{max} = 6,15 \mu\text{g/ml}$ (22,9 %), $AUC_{tau} = 102 \mu\text{g}\cdot\text{t/ml}$ (26,9 %) og $C_{trough} = 2,61 \mu\text{g/ml}$ (35,2 %).

Emtricitabin absorberes raskt og omfattende etter oral administrering med maksimal plasmakonsentrasjon 1,5 til 2 timer etter administrering av B/F/TAF. Den gjennomsnittlige absolutte biotilgjengeligheten av emtricitabin fra 200 mg harde kapsler var 93 %. Emtricitabins systemiske eksponering var upåvirket når emtricitabin ble administrert sammen med mat, og B/F/TAF kan administreres med eller uten mat.

Etter oral administrering av B/F/TAF med eller uten mat hos voksne infisert med hiv-1, var de farmakokinetiske parametrene i gjennomsnitt ved gjentatt dosering (CV %) med emtricitabin $C_{\max} = 2,13 \mu\text{g/ml}$ (34,7 %), $AUC_{\text{tau}} = 12,3 \mu\text{g}\cdot\text{t/ml}$ (29,2 %) og $C_{\text{trough}} = 0,096 \mu\text{g/ml}$ (37,4 %).

Tenofoviralafenamid absorberes raskt etter oral administrering med maksimal plasmakonsentrasjon 0,5-2,0 timer etter administrering av B/F/TAF. Sammenlignet med fastende forhold, resulterte administrering av tenofoviralafenamid med et måltid med moderat fettinnhold (~600 kcal, 27 % fett) og høyt fettinnhold (~800 kcal, 50 % fett) i en økning i AUC_{last} med henholdsvis 48 % og 63 %. Disse beskjedne endringene anses ikke å være klinisk relevante, og B/F/TAF kan administreres med eller uten mat.

Etter oral administrering av B/F/TAF med eller uten mat hos voksne infisert med hiv-1, var de farmakokinetiske parametrene i gjennomsnitt ved gjentatt dosering (CV %) med tenofoviralafenamid $C_{\max} = 0,121 \mu\text{g/ml}$ (15,4 %), $AUC_{\text{tau}} = 0,142 \mu\text{g}\cdot\text{t/ml}$ (17,3 %).

Distribusjon

In vitro-binding av biktgravir til humane plasmaproteiner var > 99 % (fri fraksjon ~0,25 %). Forholdet mellom biktgravirkonsentrasjonen i humant blod og plasma *in vitro* var 0,64.

In vitro-binding av emtricitabin til humane plasmaproteiner var < 4 % og uavhengig av konsentrasjon i området 0,02 til 200 $\mu\text{g/ml}$. Ved maksimal plasmakonsentrasjon var gjennomsnittlig forhold mellom legemiddelkonsentrasjonen i plasma og blod ~1,0, og gjennomsnittlig forhold mellom legemiddelkonsentrasjonen i sæd og plasma var ~4,0.

In vitro-binding av tenofovir til humane plasmaproteiner er mindre enn 0,7 % og er uavhengig av konsentrasjon i området 0,01-25 $\mu\text{g/ml}$. *Ex-vivo*-binding av tenofoviralafenamid til humane plasmaproteiner i prøver tatt under kliniske studier, var ca. 80 %.

Biotransformasjon

Metabolisme er den viktigste eliminasjonsveien for biktgravir hos mennesker. *In vitro*-fenotypestudier viste at biktgravir hovedsakelig metaboliseres av CYP3A og UGT1A1. Etter en oralt administrert enkeltdose av [¹⁴C]-biktgravir, omfattet ~60 % av dosen fra feces uendret modersubstans, desfluorhydrokso-BIC-cysteinkonjugat, og andre mindre oksidative metabolitter. Trettifem prosent av dosen ble gjenfunnet i urin og besto primært av glukoronid av biktgravir og andre mindre oksidative metabolitter og deres fase II-konjugater. Nyreclearance av uendret modersubstans var minimal.

Etter administrering av [¹⁴C]-emtricitabin ble hele dosen gjenfunnet i urin (~86 %) og feces (~14 %). Tretten prosent av dosen ble gjenfunnet i urinen som tre antatte metabolitter. Biotransformasjonen av emtricitabin omfatter oksidering av tiolgruppen til 3'-sulfoksiddiastereomerer (~9 % av dosen) og konjugasjon med glukuronsyre til 2'- O-glukuronid (~4 % av dosen). Ingen andre metabolitter kunne identifiseres.

Metabolisme er en viktig eliminasjonsvei for tenofoviralafenamid hos mennesker, og står for > 80 % av en oral dose. *In vitro*-studier har vist at tenofoviralafenamid metaboliseres til tenofovir (hovedmetabolitt) av katepsin A i PBMcer (inkludert lymfocytter og andre målceller for hiv) og makrofager, og av karboksylesterase-1 i hepatocytter. *In vivo* hydrolyseres tenofoviralafenamid inne i cellene og danner tenofovir (hovedmetabolitt), som fosforyleres til den aktive metabolitten

tenofoviridifosfat. I kliniske studier hos mennesker førte en 25 mg oral dose av tenofovirafenamid til konsentrasjoner av tenofoviridifosfat > 4 ganger høyere i PBMCEr og > 90 % lavere konsentrasjoner av tenofovir i plasma sammenlignet med en 300 mg oral dose av tenofoviridisoproksilfumarat.

Eliminasjon

Biktegravir utskilles hovedsakelig via levermetabolisme. Utskillelse via nyrene av intakt biktegravir er en mindre viktig eliminasjonsvei (~1 % av dosen). Halveringstiden til biktegravir i plasma var 17,3 timer.

Emtricitabin elimineres hovedsakelig via både glomerulær filtrering og aktiv tubulær sekresjon. Halveringstiden til emtricitabin i plasma var ca. 10 timer.

Tenofovirafenamid elimineres etter metabolisme til tenofovir. Tenofovirafenamid og tenofovir har en median plasmahalveringstid på henholdsvis 0,51 og 32,37 timer. Tenofovir elimineres fra kroppen via nyrene ved både glomerulær filtrering og aktiv tubulær sekresjon. Utskillelse via nyrene av intakt tenofovirafenamid er en mindre viktig eliminasjonsvei med mindre enn 1 % av dosen som elimineres i urin.

Linearitet

Farmakokinetikken ved gjentatt dosering av biktegravir er doseproporsjonal i doseområdet 25 til 100 mg. Farmakokinetikken ved gjentatt dosering av emtricitabin er doseproporsjonal i doseområdet 25 til 200 mg. Tenofovirafenamideksposeringen er doseproporsjonal i doseområdet 8 mg til 125 mg.

Andre spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Det ble ikke observert klinisk relevante forskjeller i farmakokinetikken til biktegravir, tenofovirafenamid eller tenofovir mellom friske forsøkspersoner og forsøkspersoner med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (estimert CrCl < 30 ml/min). Det foreligger ingen farmakokinetiske data om biktegravir eller tenofovirafenamid hos pasienter med kreatininclearance under 15 ml/min. Gjennomsnittlig systemisk eksponering for emtricitabin var høyere hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCl < 30 ml/min) (33,7 µg•t/ml) enn hos personer med normal nyrefunksjon (11,8 µg•t/ml).

Nedsatt leverfunksjon

Det ble ikke observert klinisk relevante endringer i farmakokinetikken til biktegravir hos forsøkspersoner med moderat nedsatt leverfunksjon. Farmakokinetikken til emtricitabin er ikke studert hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Emtricitabin blir ikke signifikant metabolisert av leverenzymene, så en innvirkning av nedsatt leverfunksjon bør være begrenset. Klinisk relevante endringer i farmakokinetikken til tenofovirafenamid eller dets metabolitt tenofovir ble ikke observert hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon.

Alder, kjønn og etnisk tilhørighet

Farmakokinetikken til biktegravir, emtricitabin og tenofovir er ikke evaluert fullstendig hos eldre (≥ 65 år). Populasjonsanalyser med samlede farmakokinetiske data fra studier med voksne viste ingen klinisk relevante forskjeller på grunn av alder, kjønn eller etnisk tilhørighet i eksponeringene av biktegravir, emtricitabin eller tenofovirafenamid.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Biktegravir var ikke mutagent eller klastogent i tradisjonelle gentoksiske analyser.

Biktegravir var ikke karsinogent i en 6-måneders studie med rasH2-transgene mus (ved doser på opptil 100 mg/kg/døgn hos hanner og 300 mg/kg/døgn hos hunner, som resulterte i eksponeringer på ca. 15 og 23 ganger hos henholdsvis hanner og hunner, eksponeringen hos mennesker ved anbefalt human

dose), og heller ikke i en 2-årig rottestudie (ved doser på opptil 300 mg/kg/døgn, som resulterte i eksponeringer på ca. 31 ganger eksponeringen hos mennesker).

Studier av biktegravir i aper viste at leveren er det primære målorganet for toksisitet. Hepatobiliær toksisitet ble beskrevet i en 39 ukers studie ved en dosering på 1000 mg/kg/døgn, som resulterte i eksponeringer på ca. 16 ganger eksponeringer hos mennesker ved anbefalt human dose, og var delvis reversibel etter en restitueringsperiode på 4 uker.

Dyrestudier med biktegravir har ikke vist tegn på teratogenitet eller effekt på reproduksjonsfunksjonen. I avkom fra rotte- og kaninhunner behandlet med biktegravir under drektighet, var det ingen toksikologisk signifikante effekter på utviklingsrelaterede endepunkter.

Prekliniske data for emtricitabin indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på tradisjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet, reproduksjons- og utviklingstoksisitet. Emtricitabin har vist lav karsinogenitet hos mus og rotter.

Prekliniske studier av tenofoviralfenamid hos rotter og hunder viste at bein og nyrer var de primære målorganene for toksisitet. Beintoksisitet ble sett som redusert beinmineralitet hos rotter og hunder ved tenofovireksponeringer minst 43 ganger høyere enn det som var forventet etter administrering av B/F/TAF. En minimal infiltrering av histiocyter var tilstede i øyet hos hunder ved eksponering for tenofoviralfenamid og tenofovir henholdsvis ca. 14 og 43 ganger høyere enn det som var forventet etter administrering av B/F/TAF.

Tenofoviralfenamid var ikke mutagent eller klastogent i konvensjonelle gentoksiske analyser. Ettersom det var en lavere tenofovireksponering hos rotter og mus etter administrering av tenofoviralfenamid sammenlignet med tenofoviridisoproksilfumarat, ble det utført studier av karsinogenitet og en peri-postnatal studie hos rotter kun med tenofoviridisoproksilfumarat. Ingen spesiell fare for mennesker ble funnet i konvensjonelle studier av karsinogenitet og reproduksjons- og utviklingstoksisitet. Studier av reproduksjonstoksisitet hos rotter og kaniner viste ingen effekt på parings-, fertilitets-, drektighets- eller fosterparametere. Tenofoviridisoproksilfumarat reduserte imidlertid overlevelsesindeks og vekt til avkom i en peri-postnatal toksisitetsstudie ved doser som var maternalt toksiske.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

Mikrokrystallinsk cellulose

Krysskarmellosenatrium

Magnesiumstearat

Filmdrasjering

Polyvinylalkohol

Titandioksid (E171)

Makrogol

Talkum

Jernoksid, rødt (E172)

Jernoksid, svart (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Hold flasken tett lukket. Skal ikke brukes hvis forseglingen over flaskeåpningen er brutt eller mangler.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Flaske av polyetylen med høy tetthet (HDPE) med barnesikret, gjenget kork av polypropylen, foret med en induksjonsaktivert aluminiumsfolie, som inneholder 30 filmdrasjerte tabletter. Hver flaske inneholder tørkemiddel av silikagel og polyestervatt.

Følgende pakningsstørrelser finnes: kartong som inneholder 1 flaske med 30 filmdrasjerte tabletter og kartong som inneholder 90 (3 flasker med 30) filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1289/001
EU/1/18/1289/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21 juni 2018

10. OPPDATERINGSDATO

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

VEDLEGG II

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

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

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

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

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

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

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

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

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

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

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

En oppdatert RMP skal sendes inn:

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

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG DEN INDRE EMBALLASJE

MERKING PÅ FLASKE OG ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter
biktegravir/emtricitabin/tenofoviralfenamid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder biktegravir natrium tilsvarende 50 mg biktegravir, 200 mg emtricitabin og tenofoviralfenamid fumarat tilsvarende 25 mg tenofoviralfenamid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmdrasjerte tabletter

90 (3 flasker med 30) filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. **Hold flasken tett lukket.**

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1289/001 30 filmdrasjerte tabletter
EU/1/18/1289/002 90 (3 flasker med 30) filmdrasjerte tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Biktarvy [Kun på ytre emballasje]

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet. [Kun på ytre emballasje]

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

PC: {nummer}
SN: {nummer}
NN: {nummer}
[Kun på ytre emballasje]

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter biktegravir/emtricitabin/tenofovirafenamid

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

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

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

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

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

1. Hva Biktarvy er og hva det brukes mot

Biktarvy inneholder tre virkestoffer:

- **biktegravir**, en type antiretroviralt legemiddel kjent som integrasehemmer (INSTI)
- **emtricitabin**, en type antiretroviralt legemiddel kjent som nukleosid revers transkriptasehemmer (NRTI)
- **tenofovirafenamid**, en type antiretroviralt legemiddel kjent som nukleotid revers transkriptasehemmer (NtRTI)

Biktarvy er én tablett til behandling av infeksjon med humant immunsviktvirus (hiv-1) hos voksne.

Biktarvy reduserer mengden av hiv i kroppen din. Dette vil forbedre immunsystemet ditt og redusere risikoen for utvikling av sykdommer som kan forbindes med hiv-infeksjon.

2. Hva du må vite før du bruker Biktarvy

Bruk ikke Biktarvy:

- **dersom du er allergisk overfor biktegravir, emtricitabin, tenofovirafenamid** eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- **dersom du tar noen av disse legemidlene:**
 - **rifampicin**, brukes til å behandle tuberkulose og andre infeksjoner
 - **johannesurt** (*Hypericum perforatum*), et urtemiddel som brukes mot depresjon og angst, eller midler som inneholder dette.

→ Dersom noe av dette gjelder deg, skal du ikke ta Biktarvy, og rådføre deg med legen din omgående.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du bruker Biktarvy:

- **Hvis du har leverproblemer eller en sykehistorie med leversykdom, inkludert hepatitt.** Pasienter med leversykdom, inkludert kronisk hepatitt B eller C, som behandles med antiretrovirale legemidler, har høyere risiko for alvorlige og livstruende leverkomplikasjoner. Hvis du har hepatitt B-infeksjon, vil legen nøye vurdere hvilken behandling som er best for deg.
- **Dersom du har hepatitt B.** Leverproblemer kan bli verre etter at du slutter å ta Biktarvy.
→ Det er viktig at du ikke slutter å ta Biktarvy hvis du har hepatitt B, uten å rådføre deg med legen din. For mer informasjon, se avsnitt 3, *Ikke avbryt behandling med Biktarvy*.

Mens du bruker Biktarvy

Når du begynner å bruke Biktarvy, må du se etter:

- **tegn på betennelse eller infeksjon**
- **leddsmerter, stive ledd eller skjelettproblemer**

→ **Dersom du legger merke til noen av disse symptomene, må du rådføre deg med legen din omgående.** Se avsnitt 4, *Mulige bivirkninger*, for mer informasjon.

Det er mulig at langvarig bruk av Biktarvy kan gi nyreproblemer i fremtiden.

Du kan fremdeles overføre hiv-infeksjon til andre når du tar dette legemidlet, selv om risikoen er lavere med effektiv antiretroviral terapi. Rådfør deg med legen din om forholdsregler som er nødvendige for å unngå å smitte andre personer. Dette legemidlet er ingen kur mot hiv-infeksjon. Mens du tar Biktarvy kan du fortsatt utvikle infeksjoner eller andre sykdommer forbundet med hiv-infeksjon.

Barn og ungdom

Ikke gi dette legemidlet til barn som er 18 år eller yngre. Bruk av Biktarvy hos barn som er 18 år eller yngre, er ennå ikke studert.

Andre legemidler og Biktarvy

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Biktarvy kan innvirke på andre legemidler. Som en følge av dette kan mengden av Biktarvy eller andre legemidler i blodet ditt påvirkes. Dette kan hindre medisinerne dine fra å virke skikkelig, eller kan gjøre bivirkninger verre. I noen tilfeller kan det være nødvendig at legen justerer dosen din eller kontrollerer blodnivåene dine.

Legemidler som aldri skal brukes sammen med Biktarvy:

- **rifampicin**, brukes til å behandle tuberkulose og andre infeksjoner
- **Johannesurt** (*Hypericum perforatum*), et urtemiddel som brukes mot depresjon og angst eller midler som inneholder dette

→ Hvis du tar noen av disse legemidlene, **skal du ikke ta Biktarvy, og rådføre deg med legen din omgående.**

Rådfør deg med legen din hvis du bruker:

- **legemidler som brukes til å behandle hiv og/eller hepatitt B**, som inneholder:

- adefovirdipivoksil, atazanavir, biktgravir, emtricitabin, lamivudin, tenofoviralfenamid eller tenofoviridisoproksil
- **antibiotika, brukt til å behandle bakterielle infeksjoner**, som inneholder:
 - azitromycin, klaritromycin, rifabutin eller rifapentin
- **antivirale midler, brukt til å behandle hepatitt C**, som inneholder boceprevir
- **antiepileptika**, brukt til å behandle epilepsi, som inneholder:
 - karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital og fenytoin
- **immunsuppressiva**, brukt til å kontrollere kroppens immunrespons etter transplantasjon, som inneholder ciklosporin
- **magesårhelende legemidler** som inneholder sukralfat
- **legemidler som brukes til å behandle opioidavhengighet**, som inneholder metadon.

→ **Informér legen din hvis du bruker noen av disse eller andre legemidler.** Ikke avslutt behandlingen uten først å kontakte legen din.

Rådfør deg med lege eller apotek hvis du bruker:

- **syrenøytraliserende midler** for å behandle magesår, halsbrann eller sure oppstøt, som inneholder aluminium og/eller magnesiumhydroksid
- **mineraltilskudd eller vitaminer** som inneholder magnesium eller jern

→ **Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Biktarvy** hvis du bruker noen av disse legemidlene.

Syrenøytraliserende midler og magnesiumtilskudd: Du må ta Biktarvy minst 2 timer **før** syrenøytraliserende midler eller tilskudd som inneholder aluminium og/eller magnesium. Du kan også ta Biktarvy med mat minst 2 timer **etter**.

Jerntilskudd: Du må ta Biktarvy minst 2 timer **før** jerntilskuddet, eller du kan ta det samtidig med mat.

Graviditet og amming

- Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar noen form for medisin når du er gravid.

Hvis du har tatt Biktarvy i løpet av svangerskapet, vil legen din be om regelmessige blodprøver og andre diagnostiske prøver for å følge ditt barns utvikling. Hos barn av mødre som har tatt nukleosid revers transkriptasehemmere (NRTIer) i løpet av svangerskapet, oppveide fordelene ved beskyttelse mot hiv risikoen for bivirkninger.

Du må ikke amme under behandling med Biktarvy. Dette skyldes at noen av virkestoffene i dette legemidlet utskilles i morsmelk hos mennesker. Det anbefales at du ikke ammer for å unngå å overføre viruset til barnet via morsmelken. Rådfør deg først med lege hvis du virkelig ønsker å amme.

Kjøring og bruk av maskiner

Biktarvy kan forårsake svimmelhet. Hvis du føler deg svimmel når du bruker Biktarvy, må du ikke kjøre bil eller bruke maskiner.

3. Hvordan du bruker Biktarvy

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

Den anbefalte dosen er:

Voksne: én tablett hver dag, med eller uten mat

Tabletten skal ikke tygges, knuses eller deles.

→Rådfør deg med lege eller apotek hvis du bruker:

- **syrenøytraliserende midler** for å behandle magesår, halsbrann eller sure oppstøt, som inneholder aluminium og/eller magnesiumhydroksid.
- **mineraltilskudd** eller **vitaminer** som inneholder magnesium eller jern

→Se avsnitt 2 for mer informasjon om å ta disse legemidlene sammen med Biktarvy.

Dersom du tar for mye av Biktarvy

Dersom du tar mer enn den anbefalte dosen av Biktarvy, kan du ha økt risiko for bivirkninger av dette legemidlet (se pkt. avsnitt 4, *Mulige bivirkninger*).

Kontakt legen din eller nærmeste legevakt umiddelbart for råd. Ta med deg flasken med tablettene, slik at du kan vise hva du har tatt.

Dersom du har glemt å ta Biktarvy

Det er viktig at du ikke går glipp av noen doser med Biktarvy.

Om du går glipp av en dose:

- **Dersom du oppdager det innen 18 timer** etter tidspunktet du vanligvis tar Biktarvy, må du ta tablettene så raskt som mulig. Ta så neste dose som vanlig.
- **Dersom du oppdager det mer enn 18 timer** etter tidspunktet du vanligvis tar Biktarvy, må du ikke ta den glemte dosen. Vent, og ta så neste dose til vanlig tid.

Hvis du kaster opp mindre enn 1 time etter at du har tatt Biktarvy, tar du en ny tablett. Hvis du kaster opp mer enn 1 time etter at du har tatt Biktarvy, trenger du ikke å ta en ny tablett før din neste regelmessige planlagte dose.

Ikke avbryt behandling med Biktarvy

Ikke avbryt behandling med Biktarvy uten å rådføre deg med legen din. Avbrutt behandling med Biktarvy kan virke sterkt inn på hvordan senere behandling vil virke. Hvis behandlingen med Biktarvy avbrytes, uansett grunn, må du rådføre deg med lege før du begynner å ta Biktarvy-tabletter igjen.

Når lageret ditt av Biktarvy begynner å bli lavt, må du skaffe mer fra lege eller apotek. Dette er svært viktig fordi virusmengden kan begynne å øke hvis man avbryter behandlingen, selv i kort tid. Sykdommen kan da bli vanskeligere å behandle.

Hvis du har både hiv-infeksjon og hepatitt B, er det spesielt viktig at du ikke avslutter Biktarvy-behandlingen uten først å ha diskutert dette med legen din. Det kan være nødvendig med regelmessige blodprøver i flere måneder etter avsluttet behandling. Hos enkelte pasienter med fremskreden leversykdom eller cirrhose er det ikke anbefalt å avslutte behandlingen ettersom dette kan føre til en forverring av din hepatitt, som kan være livstruende.

→ **Rådfør deg med din lege omgående** om nye eller uvanlige symptomer etter avsluttet behandling, spesielt med hensyn til symptomer som normalt er forbundet med din hepatitt B-infeksjon.

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

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Mulige bivirkninger: informer lege omgående

- **Alle tegn på betennelse eller infeksjon.** Hos noen pasienter med fremskreden hiv-infeksjon (aids) og tidligere opportunistiske infeksjoner (infeksjoner som forekommer hos personer med et svakt immunsystem) kan tegn og symptomer på betennelse fra tidligere infeksjoner forekomme like etter at hiv-behandling er påbegynt. Man tror at disse symptomene skyldes en forbedring av kroppens immunrespons, noe som gjør at kroppen kan bekjempe infeksjoner som kan ha vært til stede uten klare symptomer.
- **Autoimmune forstyrrelser**, hvor immunsystemet angriper friskt kroppsvev, kan også forekomme etter at du begynner å ta legemidler mot hiv-infeksjon. Autoimmune forstyrrelser kan forekomme flere måneder etter at behandlingen har startet. Vær oppmerksom på symptomer på infeksjon eller andre symptomer som:
 - muskelsvakhet
 - svakhet som begynner i hender og føtter og som deretter sprer seg mot overkroppen
 - hjertebank, skjelving eller hyperaktivitet

→ Dersom du merker bivirkningene som er beskrevet over, rådfør deg med legen din omgående.

Vanlige bivirkninger

(kan ramme opptil 1 av 10 personer)

- depresjon
- unormale drømmer
- hodepine
- svimmelhet
- diaré
- kvalme
- tretthet (*fatigue*)

Mindre vanlige bivirkninger

(kan ramme opptil 1 av 100 personer)

- lavt antall røde blodlegemer (*anemi*)
- oppkast
- magesmerter
- fordøyelsesbesvær som fører til ubehag etter måltider (*dyspepsi*)
- tarmgass (*flatulens*)
- hevelser i ansikt, lepper, tunge eller hals (*angioødem*)
- kløe (*pruritus*)
- hudutslett
- leddsmerter (*artralgi*)
- selvmordsrelatert atferd
- angst
- søvnforstyrrelser

Blodprøver kan også vise:

- høyere nivåer av stoffer kalt bilirubin og/eller serumkreatinin i blodet

→ Rådfør deg med lege dersom noen av bivirkningene blir alvorlige.

Andre mulige bivirkninger som kan forekomme ved hiv-behandling

Hyppigheten av følgende bivirkninger er ikke kjent (frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

- **Skjelettproblemer.** Noen pasienter som tar antiretrovirale kombinasjonslegemidler som Biktarvy, kan utvikle en bensykdom kalt *osteonekrose* (benvevet dør som en følge av manglende blodforsyning til skjelettet). Bruk av denne typen legemiddel over lang tid, bruk av kortikosteroider, inntak av alkohol, et svært svakt immunsystem og overvekt kan være noen av risikofaktorene for å utvikle denne sykdommen. Tegn på osteonekrose er:
 - stive ledd
 - leddsmerter (spesielt i hofter, knær og skuldre)
 - bevegelsesbesvær

→ Dersom du merker noen av disse symptomene, må du informere legen din.

Behandling av hiv kan føre til en vektøkning og en økning av lipid- (fett) og glukosenivåene i blodet. Disse er delvis knyttet til forbedringen av helsetilstanden og livsstil. Økningen i lipider (fett) kan i noen tilfeller være forårsaket av hiv-legemidlene. Legen din vil ta prøver for å undersøke om du får slike endringer.

Melding av bivirkninger

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

5. Hvordan du oppbevarer Biktarvy

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og flasken etter {EXP}. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Hold flasken tett lukket. Skal ikke brukes hvis forseglingen over flaskeåpningen er brutt eller mangler.

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Biktarvy

Virkestoffer er biktegravir, emtricitabin og tenofoviralfenamid. Hver Biktarvy-tablett inneholder biktegravir og emtricitabin tilsvarende 50 mg biktegravir, 200 mg emtricitabin og tenofoviralfenamidfumarat tilsvarende 25 mg tenofoviralfenamid.

Andre innholdsstoffer er

Tablettkjerne:

Mikrokrystallinsk cellulose, krysskarmellosenatrium, magnesiumstearat.

Filmdrasjering:

Polyvinylalkohol, titandioksid (E171), makrogol, talkum, rødt jernoksid (E172), svart jernoksid (E172).

Hvordan Biktarvy ser ut og innholdet i pakningen

Biktarvy filmdrasjerte tabletter er lilla-brune, kapselformede, filmdrasjerte tabletter merket med "GSI" på den ene siden og "9883" på den andre. Biktarvy leveres i flasker med 30 tabletter, og i pakninger som består av 3 flasker, hver med 30 tabletter. Hver flaske inneholder tørkemiddel av silikagel som skal oppbevares i flasken for å beskytte tablettene. Tørkemidlet av silikagel er oppbevart i en egen pose eller beholder og skal ikke svelges.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

Tilvirker

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Norge

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

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 (0) 02 439201

Κύπρος

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

Latvija

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

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

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

United Kingdom

Gilead Sciences Ltd.
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert .

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