

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller biktegravirnatium motsvarande 50 mg biktegravir, 200 mg emtricitabin och tenofoviralfenamidfumarat motsvarande 25 mg tenofoviralfenamid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Lila-brun, kapselformad, filmdragerad tablett, präglad med ”GSI” på ena sidan och ”9883” på andra sidan av tabletten. Varje tablett är ca 15 mm × 8 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Biktarvy är avsett för behandling av vuxna infekterade med humant immunbristvirus 1 (hiv-1) utan nuvarande eller tidigare tecken på virusresistens mot integrashämmare, emtricitabin eller tenofovir (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling ska initieras av läkare med erfarenhet av behandling av hiv-infektion.

Dosering

En tablett tas en gång dagligen.

Missade doser

Om en patient missar en dos av Biktarvy inom 18 timmar efter den tidpunkt då den vanligtvis tas, ska patienten ta Biktarvy så snart som möjligt och fortsätta enligt det normala doseringsschemat. Om en patient missar en dos av Biktarvy med mer än 18 timmar, bör patienten inte ta den missade dosen utan bara fortsätta enligt det vanliga doseringsschemat.

Om patienten kräks inom 1 timme efter att ha tagit Biktarvy ska en ny tablett tas. Om en patient kräks mer än 1 timme efter att ha tagit Biktarvy behöver han/hon inte ta en ny dos av Biktarvy förrän nästa schemalagda dos.

Äldre

Det finns begränsade data om användning av Biktarvy hos patienter i åldern 65 år och äldre. Ingen dosjustering av Biktarvy krävs för äldre patienter (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering av Biktarvy krävs för patienter med beräknat kreatininclearance (CrCl) ≥ 30 ml/min.

Biktarvy rekommenderas inte för behandling av patienter med beräknat CrCl under 30 ml/min, eftersom mängden data för användningen av Biktarvy i denna population är begränsad (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering av Biktarvy krävs för patienter med lätt (Child-Pugh klass A) eller måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B). Biktarvy har inte studerats hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C), och för dessa patienter rekommenderas därför inte Biktarvy (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Biktarvy för barn under 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Oral användning

Biktarvy kan tas med eller utan mat (se avsnitt 5.2).

Den filmdragerade tabletten får inte tuggas, krossas eller delas.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidig administrering av rifampicin och johannesört (*Hypericum perforatum*) (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

En effektiv viral suppression med antiretroviral behandling har visat sig minska risken för sexuellt överförd smitta betydligt, men en kvarstående risk kan inte uteslutas. Försiktighetsåtgärder för att förhindra överföring ska vidtas i enlighet med nationella riktlinjer.

Patienter med samtidig infektion av hiv och hepatit B- eller C-virus

Patienter med kronisk hepatit B eller C som behandlas med antiretroviral terapi löper ökad risk för svåra och potentiellt dödliga leverbiverkningar.

Det finns en begränsad mängd data tillgängligt avseende Biktarvys säkerhet och effekt hos patienter med samtidig infektion av hiv-1 och hepatit C-virus (HCV).

Biktarvy innehåller tenofoviralafenamid som är aktivt mot hepatit B-virus (HBV).

Utsättande av Biktarvy-behandling hos patienter med samtidig hiv- och HBV-infektion kan vara associerad med svåra akuta exacerbationer av hepatit. Patienter med samtidig hiv- och HBV-infektion som avbryter behandling med Biktarvy ska övervakas noggrant med både kliniska och laboratoriemässiga kontroller åtminstone under flera månader efter avslutad behandling.

Leversjukdom

Biktarvys säkerhet och effekt har inte fastställts hos patienter med signifikanta underliggande leversjukdomar.

Hos patienter med tidigare leverdysfunktion, inklusive kronisk aktiv hepatit, finns en ökad frekvens av störningar i leverfunktionen under antiretroviral kombinationsterapi (CART) och dessa patienter ska

övervakas på sedvanligt sätt. Vid tecken på förvärrad leversjukdom hos sådana patienter måste uppehåll eller utsättande av behandlingen övervägas.

Vikt och metabola parametrar

Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling. Sådana förändringar kan delvis ha samband med sjukdomskontroll och livsstil. Vad gäller lipider finns det i vissa fall belägg för en behandlingseffekt medan det inte finns några starka belägg för ett samband mellan viktökning och någon viss behandling. Beträffande övervakning av lipider och glukos i blodet hänvisas till etablerade riktlinjer för hiv-behandling. Lipidrubbingar ska behandlas på ett kliniskt lämpligt sätt.

Mitokondriell dysfunktion efter exponering *in utero*

Nukleos(t)idanaloger kan i varierande grad påverka mitokondriell funktion, vilket är mest uttalat med stavudin, didanosin och zidovudin. Man har rapporterat mitokondriell dysfunktion hos hiv-negativa spädbarn som exponerats för nukleosidanaloger *in utero* och/eller postnalt; dessa har främst avsett behandling med regimer innehållande zidovudin. De väsentligaste biverkningarna som rapporterats är hematologiska rubbningar (anemi, neutropeni) och metabola rubbningar (hyperlaktatemi, hyperlipasemi). Dessa biverkningar har ofta varit övergående. Några sent uppträdande neurologiska rubbningar har rapporterats som sällsynta (ökad tonus, kramper, onormalt beteende). Om sådana neurologiska rubbningar är övergående eller permanenta är för närvarande okänt. Dessa fynd ska övervägas för alla barn som *in utero* exponerats för nukleos(t)idanaloger och som uppvisar allvarliga kliniska fynd av okänd etiologi, i synnerhet neurologiska fynd. Dessa fynd påverkar inte aktuella nationella rekommendationer avseende antiretroviral terapi till gravida kvinnor för att förhindra vertikal överföring av hiv.

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättning av CART, kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska patogener uppstå och orsaka allvarliga kliniska tillstånd eller förvärra symtom. Vanligtvis har sådana reaktioner observerats inom de första veckorna eller månaderna efter insättning av CART. Relevanta exempel inkluderar cytomegalovirus-retinit, generella och/eller fokala mykobakteriella infektioner och *Pneumocystis jirovecii* pneumoni. Varje symtom på inflammation ska utredas och behandling påbörjas vid behov.

Autoimmuna sjukdomar (t.ex. Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats vid immunreakivering, men den rapporterade tiden till debut varierar mer och dessa händelser kan uppkomma många månader efter att behandling satts in.

Opportunistiska infektioner

Patienter ska informeras om att Biktarvy eller någon annan antiretroviral terapi inte botar hiv-infektionen och att de även i fortsättningen kan utveckla opportunistiska infektioner och andra komplikationer från hiv-infektion. Därför ska patienterna kvarstå under noggrann klinisk observation av läkare med erfarenhet av behandling av patienter med hiv-relaterade sjukdomar.

Osteonekros

Även om etiologin anses vara multifaktoriell (inklusive kortikosteroid-användning, alkoholkonsumtion, svår immunsuppression, högre kroppsmasseindex), så har fall av osteonekros rapporterats, främst hos patienter med framskriden hiv-sjukdom och/eller långvarig exponering för CART. Patienter ska rådås att söka läkare vid ledvärk och smärta, stelhet i lederna eller svårighet att röra sig.

Njurtoxicitet

En potentiell risk för njurtoxicitet, även vid de låga nivåer av tenofovir som ses vid behandling med tenofoviralafenamid, kan inte uteslutas vid kronisk exponering (se avsnitt 5.3).

Samtidig administrering av andra läkemedel

Biktarvy bör inte administreras samtidigt med antacida innehållande magnesium/aluminium eller järntillskott i fastande tillstånd. Biktarvy bör administreras minst 2 timmar före, eller tillsammans med mat 2 timmar efter intag av syraneutraliserande medel som innehåller magnesium och/eller aluminium. Biktarvy bör administreras minst 2 timmar före järntillskott eller tillsammans med mat (se avsnitt 4.5).

Vissa läkemedel rekommenderas inte för samtidig administrering med Biktarvy: atazanavir, karbamazepin, ciklosporin (IV eller oral användning), oxkarbazepin, fenobarbital, fenytoin, rifabutin, rifapentin eller sukralfat.

Biktarvy ska inte ges samtidigt med andra antiretrovirala läkemedel.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Biktarvy ska inte ges samtidigt med läkemedel som innehåller tenofoviralafenamid, tenofovirdisoproxil, lamivudin eller adefovirdipivoxil som används för behandling av HBV-infektion.

Biktegravir

Biktegravir är ett substrat av CYP3A och UGT1A1. Samtidig administrering av biktegravir och läkemedel som potent inducerar både CYP3A och UGT1A1, t.ex. rifampicin eller johannesört, kan väsentligt minska plasmakoncentrationerna av biktegravir, och leda till en förlust av den terapeutiska effekten av Biktarvy och utveckling av resistens, varför samtidig administrering är kontraindicerad (se avsnitt 4.3). Samtidig administrering av biktegravir med läkemedel som potent hämmar både CYP3A och UGT1A1, t.ex. atazanavir, kan signifikant öka biktegravirs plasmakoncentrationer, och samtidig administrering rekommenderas inte.

Biktegravir är substrat för P-glykoprotein (P-gp) och bröstcancerresistensprotein (BCRP).. Den kliniska relevansen har inte fastställts. Därför rekommenderas försiktighet när biktegravir kombineras med läkemedel som är kända för att hämma P-gp och/eller BCRP (t.ex. makrolider, ciklosporin, verapamil, dronedaron, glekaprevir/pibrentasvir) (se även tabellen nedan).

Biktegravir hämmar den organiska katjontransportören 2 (OCT2) och multiläkemedels- och toxinextrusionstransportör 1 (MATE1) *in vitro*. Samtidig administrering av Biktarvy med OCT2 och MATE1-substratet metformin ledde inte till någon kliniskt signifikant ökning av metforminexponering. Biktarvy kan administreras samtidigt med andra läkemedel som är substrat av OCT2 och MATE1.

Biktegravir är inte en hämmare eller inducerare av CYP *in vivo*.

Emtricitabin

In vitro-studier och kliniska farmakokinetiska interaktionsstudier har visat att risken för CYP-medierade interaktioner mellan emtricitabin och andra läkemedel är liten. Samtidig administrering av emtricitabin med läkemedel som elimineras via aktiv tubulär sekretion kan öka koncentrationen av emtricitabin och/eller det samtidigt administrerade läkemedlet. Läkemedel som minskar njurfunktionen kan öka koncentrationen av emtricitabin.

Tenofoviralafenamid

Tenofoviralafenamid transporteras av P-gp och BCRP. Samtidig administrering av Biktarvy med läkemedel som starkt påverkar P-gp- och BCRP-aktivitet kan leda till förändringar i absorptionen av tenofoviralafenamid. Läkemedel som inducerar P-gp-aktivitet (t.ex. rifabutin, karbamazepin, fenobarbital) förväntas minska absorptionen av tenofoviralafenamid, med minskad plasmakoncentration av tenofoviralafenamid som följd, vilket kan leda till förlust av terapeutisk effekt av Biktarvy och resistensutveckling. Samtidig administrering av Biktarvy med andra läkemedel som hämmar P-gp och BCRP, kan öka absorptionen och plasmakoncentrationen av tenofoviralafenamid.

Tenofoviralafenamid är inte en hämmare eller inducerare av CYP3A *in vivo*.

Övriga interaktioner

Interaktioner mellan Biktarvy eller dess enskilda komponent(er) och samtidigt administrerade läkemedel, andra än de listade ovan, anges i tabell 1 nedan (ökning anges som ↑", minskning som ↓" och ingen förändring som ↔"; alla Ingen effekt-gränser är 70–143 %).

Tabell 1: Interaktioner mellan Biktarvy eller dess enskilda komponent(er) och andra läkemedel

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde/möjlig interaktionsmekanism	Påverkan på läkemedels-koncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min}	Rekommendation avseende samtidig administrering med Biktarvy
VÄXTBASERADE LÄKEMEDEL		
Johannesört (<i>Hypericum perforatum</i>) (Induktion av CYP3A, UGT1A1 och P-gp)	Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Biktarvy. Samtidig administrering kan minska koncentrationer av biktegravir och tenofoviralafenamid i plasma.	Samtidig administrering med johannesört är kontraindicerat p.g.a. effekten av johannesört på biktegravirkomponenten i Biktarvy.
INFEKTIONSLÄKEMEDEL		
Antimykobakteriella medel		
Rifampicin (600 mg en gång dagligen), biktegravir ¹ (Induktion av CYP3A, UGT1A1 och P-gp)	Biktegravir: AUC: ↓ 75 % C _{max} : ↓ 28 % Interaktion med tenofoviralafenamid har inte studerats. Samtidig administrering av rifampicin kan minska plasmakoncentrationerna av tenofoviralafenamid.	Samtidig administrering är kontraindicerad p.g.a. effekten av rifampicin på biktegravirkomponenten i Biktarvy.
Rifabutin (300 mg en gång dagligen), biktegravir ¹ (Induktion av CYP3A och P-gp)	Biktegravir: AUC: ↓ 38 % C _{min} : ↓ 56 % C _{max} : ↓ 20 % Interaktion har inte studerats med tenofoviralafenamid. Samtidig administrering av rifabutin kan minska plasmakoncentrationerna av tenofoviralafenamid.	Samtidig administrering rekommenderas inte p.g.a. den förväntade minskningen av tenofoviralafenamid.
Rifapentin (Induktion av CYP3A och P-gp)	Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Biktarvy. Samtidig administrering av rifapentin kan minska koncentrationer av biktegravir och tenofoviralafenamid i plasma.	Samtidig administrering rekommenderas inte.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde/möjlig interaktionsmekanism	Påverkan på läkemedels-koncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min}	Rekommendation avseende samtidig administrering med Biktarvy
Hiv-1-antivirsläkemedel		
Atazanavir (300 mg en gång dagligen), kobicistat (150 mg en gång dagligen), biktgravir ¹ (Hämning av CYP3A, UGT1A1 och P-gp/BCRP)	Biktgravir: AUC: ↑ 306 % C _{max} : ↔	Samtidig administrering rekommenderas inte.
Atazanavir (400 mg en gång dagligen), biktgravir (Hämning av CYP3A och UGT1A1)	Biktgravir: AUC: ↑ 315 % C _{max} : ↔	
Hepatit C-virus antivirala medel		
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg en gång dagligen), biktgravir/emtricitabin/tenofovira lafenamid 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} : ↔ Sofosbuvirmetabolit GS-331007: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Ingen dosjustering är nödvändig vid samtidig administrering

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde/möjlig interaktionsmekanism	Påverkan på läkemedels-koncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min}	Rekommendation avseende samtidig administrering med Biktarvy
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 + 100 mg ³ en gång dagligen), biktegravir/emtricitabin/tenofoviralfenamid (Hämning av P-gp/BCRP)	<p>Biktegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Tenofoviralfenamid: AUC: ↑ 57 % C_{max}: ↑ 28 %</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Sofosbuvirmetabolit GS-331007: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Voxilaprevir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p>	Ingen dosjustering är nödvändig vid samtidig administrering.
Antimykotika		
Vorikonazol (300 mg två gånger dagligen), biktegravir ¹ (Hämning av CYP3A)	<p>Biktegravir: AUC: ↑ 61 % C_{max}: ↔</p>	Ingen dosjustering är nödvändig vid samtidig administrering
Itrakonazol Posakonazol (Hämning av P-gp/BCRP)	Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Biktarvy. Samtidig administrering av itraconazol eller posakonazol kan öka plasmakoncentrationerna av biktegravir.	
Makrolider		
Azitromycin Klaritromycin (Hämning av P-gp)	Interaktion har inte studerats. Samtidig administrering av azitromycin eller klaritromycin kan öka biktegravirs plasmakoncentrationer.	Försiktighet rekommenderas p.g.a. den potentiella effekten av dessa substanser på biktegravirkomponenten i Biktarvy.
ANTIPILEPTIKA		
Karbamazepin (titrerat från 100 mg till 300 mg två gånger dagligen), emtricitabin/tenofoviralfenamid ⁴ (Induktion av CYP3A, UGT1A1 och P-gp)	<p>Tenofoviralfenamid: AUC: ↓ 54 % C_{max}: ↓ 57 %</p> <p>Interaktion har inte studerats med biktegravir. Samtidig administrering av karbamazepin kan minska plasmakoncentrationerna av biktegravir.</p>	Samtidig administrering rekommenderas inte.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde/möjlig interaktionsmekanism	Påverkan på läkemedels-koncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min}	Rekommendation avseende samtidig administrering med Biktarvy
Oxkarbazepin Fenobarbital Fenytoin (Induktion av CYP3A, UGT1A1 och P-gp)	Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Biktarvy. Samtidig administrering av oxkarbazepin, fenobarbital, eller fenytoin kan minska koncentrationerna av biktgravir och tenofoviralfenamid i plasma.	Samtidig administrering rekommenderas inte.
ANTACIDA, KOSTTILLSKOTT OCH BUFFRADE LÄKEMEDEL		
Antaciduspensioner som innehåller magnesium/aluminium (20 ml enkel dos ⁵), biktgravir (Kelering med flervärda katjoner)	Biktgravir (antaciduspension 2 timmar innan, fastande): AUC: ↓ 52 % C _{max} : ↓ 58 % Biktgravir (antaciduspension efter 2 timmar, fastande): AUC: ↔ C _{max} : ↔ Biktgravir (samtidig administrering, fastande): AUC: ↓ 79 % C _{max} : ↓ 80 % Biktgravir (samtidig administrering med mat): AUC: ↓ 47 % C _{max} : ↓ 49 %	Biktaryv bör inte tas samtidigt med tillskott som innehåller magnesium och/eller aluminium p.g.a. den förväntade väsentliga minskningen av biktgravirexponering (se avsnitt 4.4). Biktaryv bör administreras minst 2 timmar före, eller tillsammans med mat 2 timmar efter syraneutraliserande medel som innehåller magnesium och/eller aluminium.
Järnhaltigt fumarat (324 mg engångsdos), biktgravir (Kelering med flervärda katjoner)	Biktgravir (samtidig administrering, fastande): AUC: ↓ 63 % C _{max} : ↓ 71 % Biktgravir (samtidig administrering med mat): AUC: ↔ C _{max} : ↓ 25 %	Biktaryv bör administreras minst 2 timmar före järntillskott eller tillsammans med mat.
Kalciumkarbonat (1 200 mg engångsdos)/biktgravir (Kelering med flervärda katjoner)	Biktgravir (samtidig administrering, fastande): AUC: ↓ 33 % C _{max} : ↓ 42 % Biktgravir (samtidig administrering med mat): AUC: ↔ C _{max} : ↔	Biktaryv och kosttillskott som innehåller kalcium kan tas tillsammans, utan hänsyn till mat.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde/möjlig interaktionsmekanism	Påverkan på läkemedels-koncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min}	Rekommendation avseende samtidig administrering med Biktarvy
Sukralfat (Kelering med flervärda katjoner)	Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Biktarvy. Samtidig administrering kan minska plasmakoncentrationerna av biktgravir.	Samtidig administrering rekommenderas inte.
ANTIDEPRESSIVA		
Sertralin (50 mg enkel dos), tenofoviralfenamid ⁶	Tenofoviralfenamid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Sertralin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Ingen interaktion förväntas med biktgravir och emtricitabin.	Ingen dosjustering är nödvändig vid samtidig administrering.
IMMUNSUPPRESSIVA		
Ciklosporin (IV eller oral användning) (P-gp-hämning)	Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Biktarvy. Samtidig administrering av ciklosporin (IV eller oral användning) förväntas öka koncentrationer av både biktgravir och tenofoviralfenamid i plasma.	Samtidig administrering av ciklosporin (IV eller oral användning) rekommenderas inte. Om kombinationen är nödvändig, rekommenderas klinisk och biologisk övervakning, särskilt av njurfunktion.
ORALA ANTIDIABETIKA		
Metformin (500 mg två gånger dagligen), biktgravir/emtricitabin/tenofoviralafenamid (Hämning av OCT2/MATE1)	Metformin: AUC: ↑ 39 % C _{min} : ↑ 36 % C _{max} : ↔	Ingen dosjustering krävs vid samtidig administrering för patienter med normal njurfunktion. För patienter med måttligt nedsatt njurfunktion bör noggrann övervakning övervägas när samtidig administrering av biktgravir och metformin sätts in p.g.a. den ökade risken för laktatacidos hos dessa patienter. En dosjustering av metformin bör övervägas om det behövs.
ORALA PREVENTIVMEDEL		
Norgestim (0,180/0,215/0,250 mg en gång dagligen)/ etinylöstradiol (0,025 mg en gång dagligen), biktgravir ¹	Norelgestromin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Ingen dosjustering är nödvändig vid samtidig administrering.
Norgestim (0,180/0,215/0,250 mg en gång dagligen), etinylöstradiol (0,025 mg en gång dagligen), emtricitabin/tenofoviralfenamid ⁴	Norgestrel: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Etinylöstradiol: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde/möjlig interaktionsmekanism	Påverkan på läkemedels-koncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min}	Rekommendation avseende samtidig administrering med Biktarvy
SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Midazolam (2 mg, oral sirap, engångsdos), biktegravir/emtricitabin/tenofovira lafenamid	Midazolam: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Ingen dosjustering är nödvändig vid samtidig administrering.

- 1 Denna studie genomfördes med biktegravir 75 mg enkeldos.
- 2 Denna studie genomfördes med biktegravir/emtricitabin/tenofoviralafenamid 75/200/25 mg en gång dagligen.
- 3 Studie som utförs med ytterligare voxilaprevir 100 mg för att uppnå voxilaprevirexponeringar som förväntas hos HCV-infekterade patienter.
- 4 Studien utfördes med emtricitabin/tenofoviralafenamid 200/25 mg en gång dagligen.
- 5 Antacida med högsta styrka innehöll 80 mg aluminiumhydroxid, 80 mg magnesiumhydroxid och 8 mg simetikon per ml.
- 6 Studien utfördes med elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviralafenamid 150/150/200/10 mg en gång dagligen.

Baserat på läkemedelsinteraktionsstudier med Biktarvy eller komponenterna i Biktarvy, förväntas inga kliniskt signifikanta interaktioner med: amlodipin, atorvastatin, buprenorfin, drospirenon, famciklovir, famotidin, flutikason, metadon, naloxon, norbuprenorfin, omeprazol eller rosuvastatin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsade data (mindre än 300 graviditeter) från användning av biktegravir eller tenofoviralafenamid i gravida kvinnor. En stor mängd data från gravida kvinnor (mer än 1 000 exponerade graviditeter) tyder inte på risk för missbildningstoxicitet eller foster/neonataltoxicitet associerad med emtricitabin.

Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga effekter av emtricitabin vad gäller fertilitetsparametrar, graviditet, fosterutveckling, förlossning eller postnatal utveckling. Djurstudier av biktegravir och tenofoviralafenamid, administrerat separat, har inte visat några tecken på skadliga effekter på fertilitetsparametrar, dräktighet eller fosterutveckling (se avsnitt 5.3).

Biktarvy ska endast användas under graviditet om den eventuella nyttan uppväger den eventuella risken för fostret.

Amning

Det är okänt om biktegravir eller tenofoviralafenamid utsöndras i bröstmjölkl. Emtricitabin utsöndras i bröstmjölkl. I djurstudier upptäcktes biktegravir i plasma hos diande råttungar, troligtvis på grund av förekomst av biktegravir i mjölken, utan effekt på de diande ungarna. Djurstudier har visat att tenofovir utsöndras i mjölkl.

Det finns inte tillräcklig information om effekterna av alla komponenter i Biktarvy hos nyfödda/spädbarn. Biktarvy ska därför inte användas under amning.

För att undvika överföring av hiv till spädbarnet rekommenderas att hiv-infekterade kvinnor inte under några omständigheter ammar sina spädbarn.

Fertilitet

Inga humandata om Biktarvys effekt på fertiliteten finns tillgängliga. I djurstudier visar inte biktegravir, emtricitabin eller tenofoviralafenamid några effekter på parning eller fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienter bör informeras om att yrsel har rapporterats under behandling med komponenterna i Biktarvy (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofil

Bedömningen av biverkningarna baseras på säkerhetsdata från alla fas 2- och fas 3-studier med Biktarvy samt från erfarenhet efter godkännande för försäljning. I kliniska studier av behandlingsnaiva patienter som fick Biktarvy i 96 veckor, var de vanligaste rapporterade biverkningarna huvudvärk (5 %), diarré (5 %) och illamående (4 %).

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Biverkningarna i tabell 2 är listade efter organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras enligt följande: vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$) och mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$).

Tabell 2: Lista över biverkningar i tabellform¹

Frekvens	Biverkning
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	
Mindre vanliga:	anemi ²
<i>Psykiska störningar</i>	
Vanliga:	depression, onormala drömmar
Mindre vanliga:	självmoordsbeteende, ångest, sömnstörningar
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	
Vanliga:	huvudvärk, yrsel
<i>Magtarmkanalen</i>	
Vanliga:	diarré, illamående
Mindre vanliga:	kräkningar, buksmärta, dyspepsi, flatulens
<i>Lever och gallvägar</i>	
Mindre vanliga:	hyperbilirubinemi
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	
Mindre vanliga:	angioödem ^{3,4} , utslag, klåda, urtikaria ⁴
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	
Mindre vanliga:	artralgi
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	
Vanliga:	trötthet

1 Med undantag av angioödem, anemi och urtikaria (se fotnot 2, 3 och 4), identifierades alla biverkningar i kliniska studier från Biktarvy. Frekvenserna härleddes från kliniska fas 3-studier av Biktarvy hos behandlingsnaiva patienter under 96 veckor (GS-US-380-1489 och GS-US-380-1490).

2 Denna biverkning observerades inte i de kliniska studierna av produkter innehållande emtricitabin + tenofoviralfenamid, utan identifierades i kliniska studier eller efter godkännande för försäljning för emtricitabin vid användning med andra antiretrovirala medel.

3 Denna biverkning identifierades genom säkerhetsuppföljning efter introduktionen på marknaden för produkter innehållande emtricitabin.

4 Denna biverkning identifierades genom säkerhetsuppföljning efter introduktionen på marknaden för produkter innehållande tenofoviralfenamid.

Beskrivning av valda biverkningar

Metabola parametrar

Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling (se avsnitt 4.4).

Immunreaktiveringsyndrom

Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av CART, kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska infektioner uppstå.

Autoimmuna sjukdomar (t.ex. Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats men den rapporterade tiden till debut varierar mer och dessa händelser kan uppkomma många månader efter att behandling satts in (se avsnitt 4.4).

Osteonekros

Fall av osteonekros har rapporterats, speciellt hos patienter med kända riskfaktorer, framskriden hiv-sjukdom eller långvarig exponering för CART. Frekvensen av detta är okänd (se avsnitt 4.4).

Förändringar av serumkreatinin

Biktegravir har visats öka serumkreatinin på grund av hämning av tubulär sekretion av kreatinin, men förändringarna anses inte vara kliniskt relevanta eftersom de inte återspeglar en förändring av glomerulär filtreringsfrekvens. Ökningar i serumkreatinin inträffade vid vecka 4 under behandlingen och förblev stabila till och med vecka 96. I studierna GS-US-380-1489 och GS-US-380-1490, ökade medianen (Q1, Q3) för serumkreatinin med 0,09 (0,01, 0,16) mg/dl (8,0 [0,9, 14,1] $\mu\text{mol/l}$), 0,09 (0,03, 0,17) mg/dl (8,0 [2,6, 15,0] $\mu\text{mol/l}$) och 0,11 (0,04, 0,18) mg/dl (9,7 [3,5, 15,9] $\mu\text{mol/l}$) från baslinjen till vecka 96 i grupperna med Biktarvy, abakavir/dolutegravir/lamivudin respektive dolutegravir + emtricitabin/tenofovir/afenenamid. Det förekom inga utsättningar på grund av njurbiverkningar till och med vecka 96 hos patienter som fick Biktarvy i kliniska studier.

Förändringar i bilirubin

I studierna GS-US-380-1489 och GS-US-380-1490 observerades ökningar av totalt serumbilirubin hos 15 % av behandlingsnaiva patienter som fått Biktarvy till och med vecka 96. Ökningar var främst av grad 1 (11 %) och grad 2 (4 %) ($\geq 1,0$ till $2,5$ x den övre gränsen för normalvärde [ULN]) och förknippades inte med leverbiverkningar eller andra leverrelaterade laboratorieavvikelser. Fyra patienter som fick Biktarvy (1 %) hade bilirubinökningar av grad 3 som inte ansågs relaterade till studieläkemedlet. Det förekom inga utsättningar på grund av leverbiverkningar till och med vecka 96 i kliniska studier av Biktarvy.

Andra särskilda populationer

Patienter med samtidig infektion av hepatit B

För 16 patienter med samtidig infektion av hiv/HBV som fick Biktarvy (8 hiv/HBV-behandlingsnaiva vuxna i studie GS-US-380-1490; 8 hiv/HBV-supprimerade vuxna i studie GS-US-380-1878), var säkerhetsprofilen för Biktarvy likartad med den för patienter med enbart hiv-1-infektion (se avsnitt 5.1).

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

4.9 Överdoser

Om överdosering inträffar måste patienten övervakas avseende tecken på toxicitet (se avsnitt 4.8). Behandling av överdosering med Biktarvy består av allmänna understödande åtgärder, såsom övervakning av vitala tecken och observation av patientens kliniska status.

Det finns ingen specifik antidot för överdosering med Biktarvy. Eftersom biktegravir är starkt bundet till plasmaproteiner, är det osannolikt att det avlägsnas märkbart genom hemodialys eller peritonealdialys. Emtricitabin kan avlägsnas genom hemodialys, vilket avlägsnar ca 30 % av emtricitabindosen under en 3-timmars dialys som börjar inom 1,5 timmar efter emtricitabindoseringen. Tenofovir avlägsnas effektivt med hemodialys med en extraktionskoefficient på cirka 54 %. Det är inte känt om emtricitabin eller tenofovir kan elimineras med peritonealdialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Virushämmande medel för systemiskt bruk; virushämmande medel mot hiv-infektioner, kombinationer. ATC-kod: J05AR20

Verkningsmekanism och farmakodynamiska effekter

Biktegravir är en integrashämmare (integrase strand transfer inhibitor, INSTI), som binder till det integrasaktiva stället och blockerar strängöverföringssteget av retroviral deoxiribonukleinsyra-(DNA) integration, vilket är avgörande för hiv-replikationscykeln. Biktegravir har aktivitet mot hiv-1 och hiv-2.

Emtricitabin är en nukleosid omvänt transkriptashämmare (NRTI) och nukleosidanalogue av 2'-deoxycytidin. Emtricitabin fosforyleras av cellulära enzymer för att bilda emtricitabintrifosfat. Emtricitabintrifosfat hämmar hiv-replikation genom inkorporering i virus-DNA via hiv omvänt transkriptas (RT), vilket resulterar i DNA-kedjeavbrott. Emtricitabin har aktivitet mot hiv-1, hiv-2 och HBV.

Tenofoviralafenamid är en nukleotid omvänt transkriptashämmare (NtRTI) och fosfonamidat-prodrug till tenofovir (2'-deoxyadenosinmonofosfatanalogue). Tenofoviralafenamid kan tas upp av celler. På grund av ökad stabilitet i plasma och intracellulär aktivering genom hydrolys av katepsin A är tenofoviralafenamid effektivare än tenofovirdisoproxilfumarat avseende att koncentrera tenofovir till mononukleära celler i perifert blod (PBMC) (inklusive lymfocyter och andra hiv-målceller) och makrofager. Intracellulärt tenofovir fosforyleras sedan till den farmakologiskt aktiva metaboliten tenofovirdifosfat. Tenofovirdifosfat hämmar hiv-replikation genom inkorporering i virus-DNA via hiv-RT, vilket resulterar i DNA-kedjeavbrott. Tenofovir har aktivitet mot hiv-1, hiv-2 och HBV.

Antiviral aktivitet *in vitro*

Biktegravirs antivirala aktivitet mot laboratorieisolat och kliniska isolat av hiv-1 bedömdes i lymfoblastoida cellinjer, i PBMC, primära monocyt-/makrofagceller och CD4+ T-lymfocyter. Värdena för 50 % effektiv koncentration (EC_{50}) av biktegravir låg i intervallet < 0,05 till 6,6 nM. Det proteinjusterade EC_{95} av biktegravir var 361 nM (0,162 µg/ml) för vildtyp hiv-1-virus. Biktegravir uppvisade antiviral aktivitet i cellodling mot hiv-1-grupp (M, N, O), inklusive subtyperna A, B, C, D, E, F och G (EC_{50} -värden i intervallet < 0,05 till 1,71 nM), och aktivitet mot hiv-2 (EC_{50} = 1,1 nM).

Emtricitabins antivirala aktivitet mot laboratorieisolat och kliniska isolat av hiv-1 bedömdes i lymfoblastoida cellinjer, MAGI-CCR5-cellinjen, och PBMC. EC_{50} -värdet för emtricitabin låg i intervallet 0,0013-0,64 µM. Emtricitabin uppvisade antiviral aktivitet i cellodling mot hiv-1-subtyperna A, B, C, D, E, F och G (EC_{50} -värden i intervallet 0,007-0,075 µM) och uppvisade aktivitet mot hiv-2 (EC_{50} -värden i intervallet 0,007-1,5 µM).

Tenofoviralafenamids antivirala aktivitet mot laboratorieisolat och kliniska isolat av hiv-1 subtyp B bedömdes i lymfoblastoida cellinjer, PBMC, primära monocyt-/makrofagceller och CD4+ T-lymfocyter. EC_{50} -värdet för tenofoviralafenamid låg i intervallet 2,0-14,7 nM. Tenofoviralafenamid uppvisade antiviral aktivitet i cellodling mot alla hiv-1-grupper (M, N och O), inklusive subtyperna A, B, C, D, E, F och G (EC_{50} -värden i intervallet 0,10-12,0 nM) och aktivitet mot hiv-2 (EC_{50} -värden i intervallet 0,91-2,63 nM).

Resistens

In vitro

Hiv-1-isolat med nedsatt känslighet för biktegravir selekterades i cellodling. I ett urval uppkom aminosyrasubstitutionerna M50I och R263K vilket medförde att den fenotypiska känsligheten för biktegravir var nedsatt 1,3-, 2,2- och 2,9-faldigt för M50I, R263K respektive M50I + R263K. I ett

andra urval uppkom aminosyrasubstitutionerna T66I och S153F vilket medförde att den fenotypiska känsligheten för biktgravir ändrades 0,4-, 1,9- och 0,5-faldigt för T66I, S153F respektive T66I + S153F.

Hiv-1-isolat med nedsatt känslighet för emtricitabin som selekterats i cellodling uttryckte M184V/I-mutationer i hiv-1 RT.

Hiv-1-isolat med nedsatt känslighet för tenofoviralafenamid som selekterats i cellodling uttryckte K65R-mutationer i hiv-1 RT och därtill observerades en kortvarig K70E-mutation i hiv-1 RT. Hiv-1-isolat med K65R-mutationen har en svagt reducerad känslighet för abakavir, emtricitabin, tenofovir och lamivudin. Resistensselektionsstudier *in vitro* med tenofoviralafenamid har inte visat någon utveckling av höggradig resistens efter långvarig odling.

Hos behandlingsnaiva (studierna GS-US-380-1489 och GS-US-380-1490) och virologiskt supprimerade patienter (studierna GS-US-380-1844 och GS-US-380-1878) som fick Biktarvy uppkom ingen hiv-1 genotypisk eller fenotypisk resistens mot biktgravir, emtricitabin eller tenofoviralafenamid i den slutliga resistensanalyspopulationen (n = 10) med hiv-1-RNA ≥ 200 kopior/ml vid tidpunkten för bekräftad virologisk svikt, vecka 48, vecka 96 (enbart behandlingsnaiva studier) eller vid utsättning av studieläkemedel i förtid. Vid tidpunkten för inskrivning i studien hade en behandlingsnaiv patient befintliga INSTI-resistensassocierade mutationer Q148H + G140S och ett hiv-1 RNA < 50 kopior/ml vid vecka 4 till och med vecka 96. Därtill hade 6 patienter befintlig INSTI-resistensassocierade mutationen T97A; alla hade HIV-1 RNA < 50 kopior/ml vid vecka 96 eller det sista besöket.

Korsresistens

Känsligheten för biktgravir testades mot 64 INSTI-resistenta kliniska isolat (20 med enkla substitutioner och 44 med 2 eller fler substitutioner). Isolat med enkla eller dubbla mutationer utan Q148H/K/R och 10 av 24 isolat med Q148H/K/R med ytterligare INSTI-resistensassocierade substitutioner, uppvisade $\leq 2,5$ gånger minskad känslighet mot biktgravir. En $> 2,5$ gånger minskad känslighet för biktgravir påträffades hos 14 av de 24 isolaten som innehöll G140A/C/S- och Q148H/R/K-substitutioner i integrasgenen. Av dessa hade 9 av 14 isolat ytterligare mutationer vid L74M, T97A eller E138A/K. I en separat studie uppvisade de platsriktade mutationerna ("site directed mutants") G118R och T97A+G118R en 3,4 respektive 2,8 gånger minskad känslighet för biktgravir. Relevansen av dessa *in vitro*-korsresistensdata måste fortfarande fastställas i klinisk praxis.

Biktgravir uppvisade likvärdig antiviral aktivitet mot 5 icke-nukleosid omvänt transkriptashämmare (NNRTI)-resistenta, 3 NRTI-resistenta och 4 proteashämmare(PI)-resistenta hiv-1-mutanta kloner, jämfört med den omodifierade stammen.

Emtricitabinresistenta virus med M184V/I-substitutionen var korsresistenta mot lamivudin, men behöll känslighet för didanosin, stavudin, tenofovir och zidovudin.

K65R- och K70E-mutationerna leder till nedsatt känslighet för abakavir, didanosin, lamivudin, emtricitabin och tenofovir, men behåller känslighet för zidovudin. Multinukleosidresistent hiv-1 med en T69S dubbel insertionsmutation eller med ett Q151M-mutationskomplex som inkluderar K65R uppvisade nedsatt känslighet för tenofoviralafenamid.

Kliniska data

Biktarvys effekt och säkerhet hos hiv-1-infekterade, behandlingsnaiva vuxna är baserat på 48-veckors- och 96-veckorsdata från två randomiserade, dubbelblinda, aktivt kontrollerade studier, GS-US-380-1489 (n = 629) och GS-US-380-1490 (n = 645).

Effekt och säkerhet med Biktarvy i virologiskt supprimerade, hiv-1-infekterade vuxna är baserat på 48-veckorsdata från en randomiserad, dubbelblind, aktivt kontrollerad studie, GS-US-380-1844 (n = 563); och en randomiserad, öppen, aktivt kontrollerad studie, GS-US-380-1878 (n = 577).

Hiv-1-infekterade, behandlingsnaiva patienter

I studie GS-US-380-1489 randomiserades patienterna i förhållandet 1:1 och fick antingen biktgravir/emtricitabin/tenofoviralfenamid (B/F/TAF) (n = 314) eller abakavir/dolutegravir/lamivudin (600/50/300 mg) (n = 315) en gång dagligen. I studien GS-US-380-1490 randomiserades patienterna i förhållandet 1:1 för att få antingen B/F/TAF (n = 320) eller dolutegravir + emtricitabin/tenofoviralfenamid (50 + 200/25 mg) (n = 325) en gång dagligen.

I studierna GS-US-380-1489 och GS-US-380-1490 var genomsnittsåldern 35 år (intervall 18-77), 89 % var män, 58 % var vita, 33 % var svarta och 3 % var asiater. Tjugofyra procent av patienterna identifierades som latinamerikanska. Förekomsten av olika subtyper var jämförbar i de tre behandlingsgrupperna, subtyp B dominerade i alla grupperna; 11 % var icke-B-subtyper. Genomsnittligt hiv-1-RNA i plasma vid behandlingsstart var 4,4 log₁₀ kopior/ml (intervall 1,3-6,6). Genomsnittligt CD4+-cellantal vid baslinjen var 460 celler/mm³ (intervall 0-1 636) och 11 % hade ett CD4+-cellantal på mindre än 200 celler/mm³. 18 % av patienterna hade en virusmängd på mer än 100 000 kopior/ml vid baslinjen. I båda studierna stratifierades patienterna vid baslinjen enligt hiv-1-RNA (≤ 100 000 kopior/ml, mer än 100 000 kopior/ml till mindre än eller lika med 400 000 kopior/ml, eller mer än 400 000 kopior/ml), enligt CD4+-cellantal (mindre än 50 celler/μl, 50-199 celler/μl eller mer än eller lika med 200 celler/μl) och enligt region (USA eller utanför USA).

Behandlingsresultaten i studierna GS-US-380-1489 och GS-US-380-1490 till och med vecka 48 och 96 redovisas i tabell 3.

Tabell 3: Poolade virologiska resultat i studierna GS-US-380-1489 och GS-US-380-1490 vid vecka 48^a och 96^b

	Vecka 48			Vecka 96		
	B/F/TAF (n = 634) ^c	ABC/DTG / 3TC (n = 315) ^d	DTG + F/TA F (n = 325) ^e	B/F/TAF (n = 634) ^c	ABC/DTG / 3TC (n = 315) ^d	DTG + F/TA F (n = 325) ^e
Hiv-1 RNA < 50 kopior/ml	91 %	93 %	93 %	86 %	90 %	86 %
Behandlingsskillnad (95 % KI) B/F/TAF mot jämförande arm	-	-2,1 % (-5,9 % till 1,6 %)	-1,9 % (-5,6% till 1,8 %)	-	-3,8 % (-8,2 % till 0,6 %)	-0,4 % (-5,0 % till 4,3 %)
Hiv-1 RNA ≥50 kopior/ml^f	3 %	3 %	1 %	3 %	2 %	3 %
Inga virologiska data under fönsterperioden vecka 48 eller 96	6 %	4 %	6 %	12 %	8 %	11 %
Utsättande av studieläkemedel p.g.a. biverkning eller dödsfall ^g	< 1 %	1 %	1 %	1 %	2 %	2 %

	Vecka 48			Vecka 96		
	B/F/TAF (n = 634) ^c	ABC/DTG / 3TC (n = 315) ^d	DTG + F/TA F (n = 325) ^e	B/F/TAF (n = 634) ^c	ABC/DTG / 3TC (n = 315) ^d	DTG + F/TA F (n = 325) ^e
Utsättande av studieläkemedel av andra skäl och sista tillgängliga hiv-1 RNA < 50 kopior/ml ^h	4 %	3 %	4 %	9 %	5 %	7 %
Avsaknad av data under fönsterperioden men på studieläkemedel	2 %	< 1 %	1 %	1 %	1 %	1 %
Andel (%) patienter med hiv-1 RNA < 50 kopior/ml per subgrupp						
Per virusmängd vid baslinjen				87 %	91 %	86 %
≤ 100 000 kopior/ml	92 %	94 %	93 %	82 %	84 %	87 %
> 100 000 kopior/ml	87 %	90 %	94 %			
Per CD4+-cellantal vid baslinjen						
< 200 celler/mm ³	90 %	81 %	100 %	83 %	81 %	94 %
≥ 200 celler/mm ³	91 %	94 %	92 %	86 %	91 %	86 %
Hiv-1 RNA < 20 kopior/ml	85 %	87 %	87 %	80 %	85 %	80 %

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

a Fönsterperioden vecka 48 omfattar dag 295 till och med 378 (inklusive).

b Fönsterperioden vecka 96 omfattar dag 631 till och med 714 (inklusive).

c Poolade från studie GS-US-380-1489 (n = 314) och studie GS-US-380-1490 (n = 320).

d Studie GS-US-380-1489.

e Studie GS-US-380-1490.

f Omfattar patienter som hade ≥ 50 kopior/ml under fönsterperioden vecka 48 eller 96; patienter som avbröt tidigt på grund av avsaknad eller förlust av effekt (n = 0), patienter som avbröt av andra skäl än biverkning, dödsfall eller avsaknad eller förlust av effekt (B/F/TAF n = 12 och 15; ABC/DTG/3TC n = 2 och 4; DTG+F/TAF n = 3 och 4 vecka 48 respektive 96) och som vid tiden för avbrottet hade ett virusvärde på ≥ 50 kopior/ml.

g Omfattar patienter som avbröt på grund av biverkning eller dödsfall oavsett tidpunkt från dag 1 till och med fönsterperioden om detta ledde till avsaknad av virologiska data vid behandling under den specificerade fönsterperioden.

h Omfattar patienter som avbröt av andra skäl än en biverkning, dödsfall eller avsaknad eller förlust av effekt, t.ex. drog tillbaka sitt samtycke, inte kom på uppföljning osv.

B/F/TAF var likvärdig avseende effekten att nå hiv-1-RNA < 50 kopior/ml vid både vecka 48 och 96, jämfört med abakavir/dolutegravir/lamivudin respektive dolutegravir + emtricitabin/tenofoviralafenamid. Behandlingsresultatet var likartat mellan behandlingsgrupperna inom undergrupperna ålder, kön, ras, virusmängd vid baslinjen, CD4+ cellantal vid baslinjen och region.

I studierna GS-US-380-1489 och GS-US-380-1490 var den genomsnittliga ökningen från baslinjen i CD4+ cellantal till vecka 96, 262, 288 och 281 celler/mm³ i de poolade grupperna med B/F/TAF, abakavir/dolutegravir/lamivudin respektive dolutegravir + emtricitabin/tenofoviralafenamid.

Hiv-1-infekterade, virologiskt suppresserade patienter

I studien GS-US-380-1844 utvärderades effekt och säkerhet efter byte från behandling med dolutegravir + abakavir/lamivudin eller abakavir/dolutegravir/lamivudin till B/F/TAF i en

randomiserad, dubbelblind studie med virologiskt suppresserade (hiv-1-RNA < 50 kopior/ml) hiv-1-infekterade vuxna (n = 563). Patienterna måste ha varit stabilt suppresserade (hiv-1-RNA < 50 kopior/ml) med sin behandlingsregim vid studiestart under minst 3 månader innan de påbörjade studien. Patienterna randomiserades i förhållandet 1:1 till att antingen byta till B/F/TAF vid baslinjen (n = 282) eller stå kvar på sin antiretrovirala behandling från baslinjen (n = 281). Patienterna hade en genomsnittsalder på 45 år (intervall 20-71), 89 % var män, 73 % var vita och 22 % var svarta. Sjuttion procent av patienterna identifierades som latinamerikanska. Förekomsten av olika hiv-1-subtyper var jämförbar mellan behandlingsgrupperna. Subtyp B dominerade i båda grupperna, 5 % var icke-B-subtyper. Det genomsnittliga CD4+-cellantalet vid baslinjen var 723 celler/mm³ (intervall 124-2 444).

I studie GS-US-380-1878 utvärderades effekt och säkerhet efter byte från antingen abakavir/lamivudin eller emtricitabin/tenofoviridisoproxilfumarat (200/300 mg) plus atazanavir eller darunavir (förstärkt av antingen kobicistat eller ritonavir) till B/F/TAF i en randomiserad, öppen studie med virologiskt suppresserade hiv-1-infekterade vuxna (n = 577). Patienterna hade varit stabilt suppresserade på sin behandlingsregim vid studiestart i minst 6 månader, och fick inte tidigare ha behandlats med någon INSTI. Patienterna randomiserades i förhållandet 1:1 till att antingen byta till B/F/TAF (n = 290), eller stå kvar på sin antiretrovirala baslinjebehandling (n = 287). Patienterna hade en genomsnittsalder på 46 år (intervall 20-79), 83 % var män, 66 % var vita och 26 % var svarta. Nitton procent av patienterna identifierades som latinamerikanska. Det genomsnittliga CD4+-cellvärdet vid baslinjen var 663 celler/mm³ (62-2 582). Förekomsten av olika subtyper var jämförbar i behandlingsgrupperna. Subtyp B dominerade i båda grupperna, 11 % var icke-B-subtyper. Patienterna stratifierades enligt tidigare behandlingsregim. Vid screening fick 15 % av patienterna abakavir/lamivudin plus atazanavir eller darunavir (förstärkt av antingen kobicistat eller ritonavir) och 85 % av patienterna fick emtricitabin/tenofoviridisoproxilfumarat plus atazanavir eller darunavir (förstärkt av antingen kobicistat eller ritonavir).

Behandlingsresultat i studierna GS-US-380-1844 och GS-US-380-1878 till och med vecka 48 redovisas i tabell 4.

Tabell 4: Virologiska resultat i studierna GS-US-380-1844 och GS-US-380-1878 vid vecka 48^a

	Studie GS-US-380-1844		Studie GS-US-380-1878	
	B/F/TAF (n = 282)	Fortsatt ABC/DTG/3TC (n = 281)	B/F/TAF (n = 290)	Fortsatt ATV- eller DRV-baserad behandling (n = 287)
Hiv-1 RNA < 50 kopior/ml	94 %	95 %	92 %	89 %
Behandlingsskillnad (95 % KI)	-1,4 % (-5,5 % till 2,6 %)		3,2 % (-1,6 % till 8,2 %)	
Hiv-1 RNA ≥ 50 kopior/ml^b	1 %	< 1 %	2 %	2 %
Behandlingsskillnad (95 % KI)	0,7 % (-1,0 % till 2,8 %)		0,0 % (-2,5 % till 2,5 %)	
Inga virologiska data under fönsterperioden vecka 48	5 %	5 %	6 %	9 %
Utsättande av studieläkemedel på grund av biverkning eller dödsfall och sista tillgängliga hiv-1 RNA < 50 kopior/ml	2 %	1 %	1 %	1 %
Utsättande av studieläkemedel av andra skäl och sista tillgängliga hiv-1 RNA < 50 kopior/ml ^c	2 %	3 %	3 %	7 %
Avsaknad av data under fönsterperioden men på studieläkemedel	2 %	1 %	2 %	2 %

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

a Fönsterperioden vecka 48 omfattar dag 295 till och med 378 (inklusive).

b Omfattar patienter som hade ≥ 50 kopior/ml under fönsterperioden vecka 48; patienter som avbröt tidigt på grund av avsaknad eller förlust av effekt, patienter som avbröt av andra skäl än avsaknad eller förlust av effekt och som vid tiden för avbrottet hade ett virusvärde på ≥ 50 kopior/ml.

- c Omfattar patienter som avbröt av andra skäl än en biverkning, dödsfall eller avsaknad eller förlust av effekt, t.ex. drog tillbaka sitt samtycke, inte kom på uppföljning osv.

B/F/TAF var likvärdig jämfört med behandlingen i kontrollgruppen i båda studierna. Behandlingsresultatet var likartat mellan behandlingsgrupperna inom undergrupperna enligt ålder, kön, ras och region.

I GS-US-380-1844, var den genomsnittliga förändringen från baslinjen i CD4+ cellantal till vecka 48, -31 celler/mm³ hos patienter som bytt till B/F/TAF och 4 celler/mm³ hos patienter som stod kvar på abakavir/dolutegravir/lamivudin. I GS-US-380-1878, var den genomsnittliga förändringen från baslinjen i CD4+ cellantal till vecka 48, 25 celler/mm³ hos patienter som bytt till B/F/TAF, och 0 celler/mm³ hos patienter som stod kvar på sin baslinjeregim.

Patienter med samtidig hiv-infektion och HBV-infektion

Antalet patienter med samtidig hiv- och HBV-infektion, som behandlats med B/F/TAF är begränsad. I studie GS-US-380-1490 randomiserades 8 patienter med samtidig hiv/HBV-infektion vid baslinjen till att få B/F/TAF. Vecka 48 uppvisade 7 patienter suppression av både HBV (HBV-DNA < 29 IE/ml) och hiv-1 (hiv-1-RNA < 50 kopior/ml). En patient saknade HBV-DNA-data vid vecka 48. Vecka 96 uppvisade fyra patienter suppression av HBV och hiv-1 (hiv-1-RNA < 50 kopior/ml). Fyra patienter saknade HBV-DNA-data vid vecka 96 (en gick förlorad från uppföljning efter vecka 48, en gick förlorad från uppföljning efter vecka 72, en saknade HBV-data men hade hiv-1-RNA < 50 kopior/ml och en saknade data i fönsterperioden vecka 96).

I studie GS-US-380-1878 bibehöll 100 % (8/8) av patienterna med samtidig hiv/HBV-infektion vid baslinjen i B/F/TAF-gruppen HBV-DNA < 29 IE/ml (saknas = utesluten analys) och hiv-RNA < 50 kopior/ml vid vecka 48.

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Biktarvy för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av human hiv-1-infektion (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Biktegravir absorberas efter oral administrering, där maximala plasmakoncentrationer ses 2,0–4,0 timmar efter administrering av B/F/TAF. I relation till fastande förhållanden, resulterade administreringen av B/F/TAF tillsammans med en måltid med antingen måttlig fetthalt (ca 600 kcal, 27 % fett) eller hög fetthalt (ca 800 kcal, 50 % fett) i en ökning av biktegravirs AUC (24 %). Denna blygsamma förändring anses inte vara kliniskt meningsfull och B/F/TAF kan administreras med eller utan mat.

Efter oral administrering av B/F/TAF med eller utan mat till hiv-1-infekterade vuxna, var de genomsnittliga (CV %) farmakokinetiska flerdosparametrarna för biktegravir $C_{max} = 6,15 \mu\text{g/ml}$ (22,9 %), $AUC_{tau} = 102 \mu\text{g}\cdot\text{tim/ml}$ (26,9 %) och $C_{trough} = 2,61 \mu\text{g/ml}$ (35,2 %).

Emtricitabin absorberas snabbt och fullständigt efter oral administrering med maximala plasmakoncentrationer vid 1,5–2,0 timmar efter administrering av B/F/TAF. Den genomsnittliga absoluta biotillgängligheten av emtricitabin från 200 mg hårda kapslar var 93 %. Den systemiska exponeringen av emtricitabin påverkades inte när emtricitabin administrerades med mat och B/F/TAF kan administreras med eller utan mat.

Efter oral administrering av B/F/TAF med eller utan mat till hiv-1-infekterade vuxna, var de genomsnittliga (CV %) farmakokinetiska flerdosparametrarna för emtricitabin $C_{max} = 2,13 \mu\text{g/ml}$ (34,7 %), $AUC_{tau} = 12,3 \mu\text{g}\cdot\text{tim/ml}$ (29,2 %) och $C_{trough} = 0,096 \mu\text{g/ml}$ (37,4 %).

Tenofoviralafenamid absorberas snabbt efter oral administrering med maximala plasmakoncentrationer vid 0,5–2,0 timmar efter administrering av B/F/TAF. I förhållande till fastande förhållanden resulterade administreringen av tenofoviralafenamid tillsammans med en måltid med måttlig fetthalt (ca 600 kcal, 27 % fett) och en måltid med hög fetthalt (ca 800 kcal, 50 % fett) i en ökning av AUC_{last} med 48 % respektive 63 %. Dessa blygsamma förändringar anses inte vara kliniskt meningsfulla och B/F/TAF kan administreras med eller utan mat.

Efter oral administrering av B/F/TAF med eller utan mat till hiv-1-infekterade vuxna, var de genomsnittliga (CV %) farmakokinetiska flerdosparametrarna för tenofoviralafenamid C_{max} = 0,121 µg/ml (15,4 %), och AUC_{tau} = 0,142 µg·tim/ml (17,3 %).

Distribution

In vitro-bindning av biktgravir till humana plasmaproteiner var > 99 % (fri fraktion ca 0,25 %). Koncentrationsförhållandet *in vitro* mellan humanblod och biktgravir i plasma var 0,64.

Bindningen av emtricitabin till humana plasmaproteiner *in vitro* var < 4 % och oberoende av koncentrationen i området 0,02 till 200 µg/ml. Vid maximala plasmakoncentrationer var genomsnittlig plasma:blod-kvot för läkemedelskoncentrationen cirka 1,0 och genomsnittlig sperma:plasma-kvot för läkemedelskoncentrationen cirka 4,0.

Bindningen av tenofovir till humana plasmaproteiner *in vitro* är < 0,7 % och är oberoende av koncentrationen i området 0,01-25 µg/ml. Bindningen av tenofoviralafenamid till humana plasmaproteiner *ex vivo* i prover tagna under kliniska studier var cirka 80 %.

Metabolism

Metabolism är den huvudsakliga elimineringsvägen för biktgravir hos människor. *In vitro* fenotypningsstudier visade att biktgravir främst metaboliseras av CYP3A och UGT1A1. Efter en engångsdos med oral administrering av [¹⁴C]-biktgravir, omfattade ca 60 % av dosen från feces oförändrad modersubstans, desfluoro-hydroxi-BIC-cystein-konjugat och andra mindre oxidativa metaboliter. 35 % av dosen återfanns i urin och bestod huvudsakligen av glukuronid av biktgravir och andra mindre oxidativa metaboliter och deras fas II-konjugat. Njureliminering av den oförändrade modersubstansen var minimal.

Efter administrering av [¹⁴C]-emtricitabin återfanns hela emtricitabindosen i urin (ca 86 %) och faeces (ca 14 %). Tretton procent av dosen återfanns i urinen som tre förmodade metaboliter. Metabolismen av emtricitabin inkluderar oxidation av tioldelen för att bilda 3'-sulfoxiddiastereomerer (ca 9 % av dosen) och konjugation med glukuronsyra för att bilda 2'-O-glukuronid (ca 4 % av dosen). Inga andra metaboliter kunde identifieras.

Metabolism är en huvudsaklig elimineringsväg för tenofoviralafenamid hos människan, > 80 % av en oral dos. *In vitro*-studier har visat att tenofoviralafenamid metaboliseras till tenofovir (huvudmetabolit) av katepsin A i PBMC (inklusive lymfocyter och övriga hiv-målceller) och makrofager, och av karboxylesteras-1 i hepatocyter. *In vivo* hydrolyseras tenofoviralafenamid inom celler till tenofovir, som fosforyleras till aktiv substans, tenofovirdifosfat. I kliniska studier på människa medförde oral dos på 25 mg tenofoviralafenamid > 4-faldigt högre tenofovirdifosfat-koncentrationer i PBMC och > 90 % lägre tenofovir-koncentrationer i plasma jämfört med en oral dos på 300 mg tenofovirdisoproxil fumarat.

Eliminering

Biktgravir elimineras främst genom levermetabolism. Renal utsöndring av oförändrat biktgravir är en mindre väg (ca 1 % av dosen). Halveringstiden i plasma för biktgravir är 17,3 timmar.

Emtricitabin utsöndras främst via njurarna, både via glomerulär filtration och aktiv tubulär sekretion. Halveringstiden i plasma för emtricitabin är ungefär 10 timmar.

Tenofoviralafenamid elimineras efter metabolism till tenofovir. Tenofoviralafenamid och tenofovir har ett medianvärde för halveringstid i plasma på 0,51 respektive 32,37 timmar. Tenofovir elimineras från kroppen via njurarna, både via glomerulär filtration och aktiv tubulär sekretion. Renal utsöndring av oförändrat tenofoviralafenamid är en mindre väg, <1 % av dosen elimineras i urin.

Linjäritet

Vid upprepad dosering är de farmakokinetiska parametrarna dosproportionella över dosintervallet 25 till 100 mg för biktgravir, över dosintervallet 25 till 200 mg för emtricitabin, och över dosintervallet 8 mg till 125 mg för tenofoviralafenamid..

Andra särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Inga kliniskt relevanta skillnader i farmakokinetiken för biktgravir, tenofoviralafenamid eller tenofovir observerades mellan friska frivilliga och patienter med gravt nedsatt njurfunktion (beräknad CrCl <30 ml/min). Det finns inga farmakokinetiska data för biktgravir eller tenofoviralafenamid hos patienter med kreatininclearance på <15 ml/min. Genomsnittlig systemisk emtricitabinexponering var högre hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (CrCl < 30 ml/min) (33,7 µg•h/ml) än hos patienter med normal njurfunktion (11,8 µg•h/ml).

Nedsatt leverfunktion

Inga kliniskt relevanta förändringar i farmakokinetiken för biktgravir observerades hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion. Emtricitabins farmakokinetik har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion. Emtricitabin metaboliseras dock inte signifikant via leverenzym, så effekten av nedsatt leverfunktion bör vara begränsad. Kliniskt relevanta förändringar av farmakokinetiken för tenofoviralafenamid eller dess metabolit tenofovir har inte observerats hos patienter med lätt, måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion.

Ålder, kön och etnicitet

Farmakokinetiken för biktgravir, emtricitabin och tenofovir har inte utvärderats till fullo hos äldre (≥ 65 år). Populationsanalyser med användning av sammanslagna farmakokinetiska data från studier med vuxna identifierar inte några kliniskt relevanta skillnader på grund av ålder, kön eller etnicitet vid exponeringar för biktgravir, emtricitabin eller tenofoviralafenamid.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Biktgravir var inte mutagent eller klastogent i vanliga gentoxicitetsanalyser.

Biktgravir var inte cancerogent i en 6-månaders rasH2 transgen musstudie (doser upp till 100 mg/kg/dag för hanar och 300 mg/kg/dag för honor, resulterande i exponeringar som var 15 respektive 23 gånger högre än exponeringen i människor behandlade med rekommenderad dos biktgravir) och inte heller i en 2-årig rättstudie (doser på upp till 300 mg/kg/dag, med ca 31 gånger högre exponering än i människa).

I apstudier var levern det primära målorganet för toxicitet av biktgravir. Hepatobiliär toxicitet sågs i en 39-veckorsstudie vid en dosering på 1 000 mg/kg/dag, vilket resulterade i exponeringar på ca 16 gånger människors exponering med den rekommenderade dosen. Fynden var delvis reversibla efter en 4-veckors återhämtningsperiod.

Studier på djur med biktgravir har inte visat några tecken på teratogenicitet eller en effekt på fortplantningsförmågan. I avkommor från rätt- och kaninhonor, som behandlats med biktgravir under dräktigheten, fanns inga toxikologiskt signifikanta effekter på utvecklingsmätt.

Gångse studier avseende emtricitabins säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa. Emtricitabin har visat låg karcinogen potential hos mus och råtta.

Gångse studier av tenofoviralfenamid på råtta och hund visade att de primära målorganen för toxicitet är skelett och njurar. Toxisk påverkan på skelettet observerades som minskad mineraltäthet i skelettet hos råtta och hund vid tenofovirexponeringar minst 43 gånger högre än de som förväntas efter administrering av B/F/TAF. En minimal infiltration av histiocyter förelåg i ögat hos hund vid exponeringar av tenofoviralfenamid och tenofovir som var cirka 14 respektive 43 gånger högre än de som förväntas efter administrering av B/F/TAF.

Tenofoviralfenamid var inte mutagen eller klastogen i vanliga genotoxicitetsanalyser.

Eftersom tenofovirexponeringen hos råtta och mus är lägre efter administrering av tenofoviralfenamid jämfört med tenofovirdisoproxilfumarat utfördes karcinogenicitetsstudier och en peri-postnatal studie på råtta endast med tenofovirdisoproxilfumarat. Gångse studier av karcinogenicitet och reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa. Reproduktionstoxicitetsstudier på råttor och kaniner visade inga effekter på parnings-, fertilitets-, dräktighets- eller fosterparametrar. Tenofovirdisoproxilfumarat reducerade emellertid viabilitet och vikt hos avkomma i peri-postnatala toxicitetsstudier vid maternellt toxiska doser.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa
Kroskarmellosnatrium
Magnesiumstearat

Filmdragering

Polyvinylalkohol
Titandioxid (E171)
Makrogol
Talk
Röd järnoxid (E172)
Svart järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Tillslut burken väl. Använd inte om förseglingen på burken är trasig eller saknas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Vit burk av polyeten med hög densitet (HDPE) och barnskyddande lock med gängning av polypropen, invändigt belagd med en aluminiumfolie, innehållande 30 filmdragerade tabletter. Varje burk innehåller torkmedel (kiselgel) och en vadd av polyester.

Följande förpackningsstorlekar finns tillgängliga: Ytterkartonger som innehåller 1 burk med 30 filmdragerade tabletter och ytterkartong som innehåller 90 (3 burkar med 30) filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 21 juni 2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

BILAGA II

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

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

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

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

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

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

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

• Riskhanteringsplan

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

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

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

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ
INNERFÖRPACKNINGEN**

MÄRKNING PÅ KARTONG OCH BURK

1. LÄKEMEDELTS NAMN

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

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

1 filmdragerad tablett innehåller biktegravirnatium motsvarande 50 mg biktegravir, 200 mg emtricitabin och tenofoviralfenamidfumarat motsvarande 25 mg tenofoviralfenamid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 filmdragerade tabletter

90 (3 burkar med 30) filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Ska sväljas

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. **Tillslut burken väl.**

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

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

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1289/001 30 filmdragerade tabletter
EU/1/18/1289/002 90 (3 burkar med 30) filmdragerade tabletter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Biktarvy [Endast ytterförpackningen]

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen. [Endast ytterförpackningen]

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

PC: {nummer}
SN: {nummer}
NN: {nummer}
[Endast ytterförpackningen]

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

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

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

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

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

I denna bipacksedel finns information om följande:

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

1. Vad Biktarvy är och vad det används för

Biktarvy innehåller tre aktiva substanser:

- **biktegravir**, ett antiretroviralt läkemedel, känt som en integrashämmare (INSTI)
- **emtricitabin**, ett antiretroviralt läkemedel av en typ som kallas omvänt transkriptashämmare av nukleosidtyp (NRTI)
- **tenofoviralfenamid**, ett antiretroviralt läkemedel av en typ som kallas omvänt transkriptashämmare av nukleotidtyp (NtRTI)

Biktarvy är en kombinationstablett för behandling av humant immunbristvirus-1-infektion (hiv-1) hos vuxna.

Biktarvy minskar mängden hiv i kroppen. Därmed förstärks immunsystemet och risken för att utveckla sjukdomar som förknippas med hiv-infektion minskar.

2. Vad du behöver veta innan du tar Biktarvy

Ta inte Biktarvy:

- **Om du är allergisk mot biktegravir, emtricitabin, tenofoviralfenamid** eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- **Om du för närvarande tar något av följande läkemedel:**
 - **rifampicin** används för att behandla vissa bakterieinfektioner såsom tuberkulos
 - **johannesört** (*Hypericum perforatum*), ett växtbaserat läkemedel som används mot lätt nedstämdhet och ångest eller produkter som innehåller johannesört.

→ Om något av detta gäller dig, **ta inte Biktarvy och informera omedelbart din läkare.**

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du tar Biktarvy:

- **Om du har leverproblem eller tidigare har haft leversjukdom, inklusive hepatit.** Patienter med leversjukdom inklusive kronisk hepatit B eller C, som behandlas med antiretroviral behandling, har högre risk för svåra och potentiellt dödliga leverkomplikationer. Om du har hepatit B-infektion kommer din läkare att noga överväga den bästa behandlingen för dig.
- **Om du har hepatit B-infektion.** Leverproblem kan förvärras efter att du slutat ta Biktarvy.
→ Sluta inte att ta Biktarvy om du har hepatit B. Tala med din läkare först. För ytterligare information, se avsnitt 3, *Sluta inte att ta Biktarvy*.

Under den tid du tar Biktarvy

När du har börjat ta Biktarvy, ska du vara observant på:

- **Tecken på inflammation eller infektion**
- **Ledvärk, stelhet eller problem med skelettet**

→ **Kontakta omedelbart din läkare om du får något av dessa symtom.** Se avsnitt 4, *Eventuella biverkningar*, för mer information.

Fastän njurproblem inte har observerats med Biktarvy finns det en möjlighet att du kan få njurproblem när du tar Biktarvy under en lång tid.

Du kan fortfarande överföra hiv-smitta då du tar detta läkemedel, trots att risken minskas vid effektiv antiretroviral behandling. Diskutera med din läkare nödvändiga åtgärder för att undvika att smitta andra. Detta läkemedel botar inte hiv-infektion. Medan du tar Biktarvy, kan du fortfarande utveckla infektioner eller andra sjukdomar som förknippas med hiv-infektion.

Barn och ungdomar

Ge inte detta läkemedel till barn och ungdomar under 18 år. Användning av Biktarvy för barn och ungdomar under 18 år har ännu inte studerats.

Andra läkemedel och Biktarvy

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Biktarvy kan påverka eller påverkas av andra läkemedel. Det kan leda till att mängden Biktarvy eller andra läkemedel i blodet ändras. Då kanske inte läkemedlen verkar på rätt sätt eller så kan eventuella biverkningar förvärras. I vissa fall kan läkaren behöva ändra dosen eller kontrollera mängden läkemedel i blodet.

Läkemedel som aldrig får tas med Biktarvy:

- **rifampicin** (används för att behandla vissa bakterieinfektioner såsom tuberkulos)
- **johannesört** (*Hypericum perforatum*), ett växtbaserat läkemedel som används mot lätt nedstämdhet och ångest) eller produkter som innehåller detta.

→ Om du tar något av dessa läkemedel, **ta inte Biktarvy och kontakta omedelbart din läkare.**

Tala med läkaren om du tar:

- **läkemedel som används för behandling av hiv och/eller hepatit B**, som innehåller:
 - adefovirdipivoxil, atazanavir, biktgravir, emtricitabin, lamivudin, tenofoviralafenamid eller tenofovirdisoproxil

- **antibiotika, används för behandling av bakterieinfektioner**, som innehåller:
 - azitromycin, klaritromycin, rifabutin eller rifapentin
- **antiepileptika**, används för behandling av epilepsi, t.ex:
 - karbamazepin, oxkarbazepin, fenobarbital eller fenytoin
- **immunsuppressiva**, används för att dämpa kroppens immunförsvar efter transplantation, som innehåller:
 - ciklosporin
- **magsårsläkande läkemedel**, innehållande:
 - sukralfat

→ **Kontakta din läkare om du tar något av dessa läkemedel.** Du ska inte avbryta behandlingen utan att tala med din läkare.

Rådgör med läkare eller apotekspersonal om du tar:

- **syranutraliserande medel** för att behandla magsår, halsbränna eller refluxsjukdom, som innehåller aluminium och/eller magnesiumhydroxid
- **mineraltillskott eller vitaminer**, som innehåller magnesium eller järn

→ **Rådgör med din läkare eller apotekspersonal innan du tar Biktarvy** om du tar något av dessa läkemedel.

Syranutraliserande medel och magnesiumtillskott: du måste ta Biktarvy minst 2 timmar **före** syranutraliserande medel eller kosttillskott som innehåller aluminium och/eller magnesium. Eller så kan du ta Biktarvy tillsammans med mat minst 2 timmar **efteråt**.

Järntillskott: du måste ta Biktarvy minst 2 timmar **innan** järntillskott, eller så kan du ta dem tillsammans med mat.

Graviditet och amning

- Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel om du är gravid.

Om du har tagit Biktarvy under graviditet, kan din läkare begära regelbundna blodprover och andra diagnostiska tester för kontroll av barnets utveckling. För barn vars mamma tagit omvänt transkriptashämmare av nukleosidtyp (NRTI) under graviditeten är fördelen med skyddet mot hiv större än risken för biverkningar.

Amma inte under behandling med Biktarvy. Detta på grund av att några av de aktiva substanserna i detta läkemedel passerar över i bröstmjolk. För att undvika överföring av hiv till barnet genom bröstmjölken, ska du inte amma ditt spädbarn. Om du verkligen vill amma, ska du först tala med din läkare.

Körförmåga och användning av maskiner

Biktarvy kan orsaka yrsel. Framför inte fordon och använd inte verktyg eller maskiner om du känner att du blir yr när du tar Biktarvy.

3. Hur du tar Biktarvy

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

Rekommenderad dos är:

Vuxna: en tablett om dagen med eller utan mat.

Du får inte tugga, krossa eller dela tablett.

→ Rådgör med läkare eller apotekspersonal om du tar:

- **syranutraliserande medel** för att behandla magsår, halsbränna eller refluxsjukdom, som innehåller aluminium och/eller magnesiumhydroxid
- **mineraltillskott** eller **vitaminer**, som innehåller magnesium eller järn

→ Se avsnitt 2 för mer information om att ta dessa läkemedel tillsammans med Biktarvy.

Om du har tagit för stor mängd av Biktarvy

Om du tar mer än den ordinerade dosen av Biktarvy kan du löpa större risk att drabbas av biverkningar av detta läkemedel (se avsnitt 4, *Eventuella biverkningar*).

Kontakta omedelbart din läkare eller närmaste akutmottagning för att få råd. Spara burken så att du enkelt kan beskriva vad du har tagit.

Om du har glömt att ta Biktarvy

Det är viktigt att du inte missar någon dos av Biktarvy.

Om du missar en dos:

- **Om du kommer ihåg det inom 18 timmar** efter den tidpunkt då du brukar ta Biktarvy, måste du ta tablett så snart som möjligt. Ta sedan nästa dos som vanligt.
- **Om du märker det efter 18 timmar eller mer** ska du inte ta den missade dosen. Vänta och ta nästa dos vid den vanliga tidpunkten.

Om du kräks inom mindre än 1 timme efter en dos Biktarvy, ta en ny tablett. Om du kräks mer än 1 timme efter att ha tagit Biktarvy, behöver du inte ta en ny tablett förrän nästa normalt schemalagda dos.

Sluta inte att ta Biktarvy

Sluta inte att ta Biktarvy utan att prata med din läkare. Om du slutar ta Biktarvy kan detta allvarligt påverka hur bra framtida behandling fungerar. Om du av något skäl slutar med Biktarvy, prata med din läkare innan du börjar ta Biktarvy-tabletter igen.

När ditt förråd av Biktarvy börjar ta slut, skaffa mer från läkaren eller apotekspersonalen. Det är mycket viktigt eftersom mängden av virus kan börja öka även om du bara slutar med läkemedlet en kort tid. Sjukdomen kan sedan bli svårare att behandla.

Om du har både hiv-infektion och hepatit B, är det särskilt viktigt att du inte avslutar Biktarvy-behandlingen utan att först prata med din läkare. Du kan behöva lämna blodprover i flera månader efter avslutad behandling. Hos vissa patienter med framskriden leversjukdom eller skrumplever rekommenderas att inte avsluta behandlingen, eftersom det kan leda till att leversjukdomen försämras, och det kan vara livshotande.

→ **Informera din läkare omedelbart** om varje nytt och oväntat symtom som uppträder efter avslutad behandling, särskilt symtom som du vanligtvis förknippar med din hepatit B-infektion.

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

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Eventuella biverkningar: Kontakta omedelbart läkare

- **Tecken på inflammation eller infektion.** Hos vissa patienter med framskriden hiv-infektion (AIDS) som tidigare har haft opportunistiska infektioner (infektioner som uppträder hos människor med försvagat immunsystem) kan tecken och symtom på inflammation från tidigare infektioner uppträda inom kort efter det att hiv-behandling har påbörjats. Man tror att dessa symtom beror på att kroppens immunsystem har stärkts så att kroppen kan bekämpa infektioner som kan ha funnits utan att ge några tydliga symtom.
- **Autoimmuna sjukdomar,** när immunsystemet attackerar frisk kroppsvävnad, kan också uppkomma efter att du börjat ta läkemedel mot hiv-infektion. Autoimmuna sjukdomar kan uppkomma många månader efter att behandlingen påbörjats. Var observant på symtom på infektion eller andra symtom som:
 - muskelsvaghet
 - svaghet som börjar i händer och fötter och förflyttar sig mot bålen
 - hjärtklappningar, skakningar eller hyperaktivitet

→ Om du märker dessa eller andra symtom på inflammation eller infektion, informera läkaren omedelbart.

Vanliga biverkningar

(kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- depression
- onormala drömmar
- huvudvärk
- yrsel
- diarré
- illamående
- trötthet

Mindre vanliga biverkningar

(kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- lågt antal röda blodkroppar (*anemi*)
- kräkningar
- buksmärta
- matsmältningsbesvär vilket resulterar i obehag efter måltider (*dyspepsi*)
- gasbildning (*flatulens*)
- svullnad av ansikte, läppar, tunga eller hals (*angioödem*)
- klåda (*pruritus*)
- utslag
- nässelfeber (*urtikaria*)
- ledvärk (*artragi*)
- självmordsbeteende
- ångest
- sömnstörningar

Blodprover kan också visa:

- högre nivåer av ämnen som kallas bilirubin och/eller serumkreatinin i blodet

→ Om några biverkningar blir värre, tala med din läkare.

Andra effekter som kan ses vid hiv-behandling

Frekvensen av följande biverkningar är inte känd (frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data).

- **Problem med skelettet.** Vissa patienter som tar antiretrovirala kombinationsläkemedel som Biktarvy kan utveckla en skelettsjukdom som heter *osteonekros* (benvävnad dör på grund av förlorad blodtillförsel till skelettet). Några av de många riskfaktorerna för att utveckla denna sjukdom är långvarig användning av den här typen av läkemedel, behandling med kortikosteroider, alkoholkonsumtion, ett mycket svagt immunsystem och övervikt. Tecken på osteonekros är:
 - ledstelhet
 - ledvärk och smärta (särskilt i höfter, knän och axlar)
 - rörelsesvårigheter

→ Informera din läkare om du märker något av dessa symtom.

Under hiv-behandling kan viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet förekomma. Detta hänger delvis ihop med återställd hälsa och livsstil, men när det gäller blodlipider kan det ibland finnas ett samband med hiv-läkemedlen. Läkaren kommer att göra tester för att hitta sådana förändringar.

Rapportering av biverkningar

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

5. Hur Biktarvy ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och burken efter {EXP}. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Tillslut burken väl. Använd inte om förseglingen på burken är trasig eller saknas.

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

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

De aktiva substanserna är biktgravir, emtricitabin och tenofoviralfenamid. Varje Biktarvy-tablett innehåller biktgravirnatium motsvarande 50 mg biktgravir, 200 mg emtricitabin och tenofoviralfenamidfumarat motsvarande 25 mg tenofoviralfenamid.

Övriga innehållsämnen är

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa, kroskarmellosnatrium, magnesiumstearat.

Filmdragering

Polyvinylalkohol, titandioxid (E171), makrogol, talk, röd järnoxid (E172), svart järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Biktarvy filmdragerade tabletter är lila-bruna, kapselformade tabletter. Präglade på ena sidan med ”GSI” och ”9883” på andra sidan. Biktarvy finns i burkar med 30 tabletter och i förpackningar bestående av 3 burkar, var och en med 30 tabletter. Burken innehåller ett torkmedel i form av kiselgel som måste förvaras i burken för att skydda tabletterna. Torkmedlet (kiselgel) finns i en separat dospåse eller behållare och ska inte sväljas.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SPRLBVBA
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 SPRLBVBA
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 8998900

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

Österreich

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

España

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

Frankrike

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

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

Storbritannien

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

Denna bipacksedel ändrades senast

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