

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg filmuhúðaðar töflur
Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur biktegravír natríum sem jafngildir 30 mg af biktegravíri, 120 mg af emtrícítabíni og tenófóvír alafenamíð fúmarat, sem jafngildir 15 mg af tenófóvír alafenamíði.

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur biktegravír natríum sem jafngildir 50 mg af biktegravíri, 200 mg af emtrícítabíni og tenófóvír alafenamíð fúmarat, sem jafngildir 25 mg af tenófóvír alafenamíði.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg filmuhúðaðar töflur

Bleik, hylkisлага, filmuhúðuð tafla, ígreipt með „BVY“ á annarri hlið og deiliskoru á hinn hlið töflunnar. Hver tafla er u.þ.b. 14 mm × 6 mm. Deiliskoran er eingöngu til þess að hægt sé að skipta töflunni svo auðveldara sé að kyngja henni en ekki til þess að skipta henni í jafna skammta.

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur

Purpurabrún, hylkisлага, filmuhúðuð tafla, ígreipt með „GSI“ á annarri hlið og „9883“ á hinn hlið töflunnar. Hver tafla er u.þ.b. 15 mm × 8 mm.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Biktarvy er ætlað til meðferðar á sýkingu af alnæmisveiru af gerð 1 (HIV-1) hjá fullorðnum og börnum sem eru a.m.k. 2 ára gömul og a.m.k. 14 kg án núverandi eða fyrri vísbendinga um veiruónæmi fyrir flokki integrasahemla, emtrícítabíni eða tenófóvíri (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð skal hafin af lækni með reynslu í meðferð HIV-sýkinga.

Skammtar

Börn sem eru a.m.k. 2 ára gömul og á bilinu 14 kg til < 25 kg
Ein 30 mg/120 mg/15 mg tafla sem taka skal einu sinni á dag.

Fullorðnir og börn sem eru a.m.k. 25 kg
Ein 50 mg/200 mg/25 mg tafla sem taka skal einu sinni á dag.

Ef skammtar gleymast

Ef sjúklingurinn tekur ekki skammt af Biktarvy en innan við 18 klst. hafa liðið frá þeim tíma þegar skammturinn er venjulega tekinn, skal sjúklingurinn taka Biktarvy eins fljótt og auðið er og halda áfram eðlilegri skammtaáætlun. Ef meira en 18 klst. hafa liðið síðan sjúklingur átti að taka skammtinn af Biktarvy, skal sjúklingur ekki taka skammtinn sem gleymdist heldur halda áfram venjulegri skammtaáætlun.

Ef sjúklingurinn kastar upp innan 1 klst. eftir töku Biktarvy, skal taka aðra töflu. Ef sjúklingur kastar upp meira en 1 klst. frá þeim tíma þegar Biktarvy skammturinn var tekinn þarf hann ekki að taka annan skammt af Biktarvy fyrr en kemur að næsta venjulega skammti.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki þarf að aðlaga skammta af Biktarvy fyrir sjúklinga ≥ 65 ára (sjá kafla 4.8 og 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammta af Biktarvy fyrir sjúklinga með vægt (Child-Pugh stig A) eða miðlungs skerta (Child-Pugh stig B) lifrarstarfsemi. Biktarvy hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh stig C), því er ekki mælt með notkun Biktarvy fyrir sjúklinga með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammta Biktarvy fyrir sjúklinga sem eru ≥ 35 kg með áætlaða kreatínínúthreinsun (CrCl) ≥ 30 ml/mín.

Ekki þarf að aðlaga skammta Biktarvy fyrir fullorðna sjúklinga með nýrnasjúkdóm á lokastigi (áætluð kreatínínúthreinsun < 15 ml/mín.) sem eru í langvinnri blóðskilun. Hins vegar skal almennt forðast notkun Biktarvy handa þessum sjúklingum og nota það eingöngu ef hugsanlegur ávinningur er talinn vega þyngra en hugsanleg áhætta (sjá kafla 4.4 og 5.2). Á blóðskilunardögnum skal gefa Biktarvy að lokinni blóðskilunarmeðferðinni.

Forðast skal að hefja notkun Biktarvy hjá sjúklingum með áætlaða kreatínínúthreinsun ≥ 15 ml/mín. og < 30 ml/mín., eða < 15 ml/mín. hjá sjúklingum sem ekki eru í langvinnri blóðskilun, þar sem ekki hefur verið sýnt fram á öryggi Biktarvy hjá þessum sjúklingahópum (sjá kafla 5.2).

Engar upplýsingar liggja fyrir til þess að ráðleggja skammta hjá sjúklingum sem eru < 35 kg og með skerta nýrnastarfsemi eða hjá börnum yngri en 18 ára með nýrnasjúkdóm á lokastigi.

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Biktarvy hjá börnum yngri en 2 ára eða sem eru minna en 14 kg. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Til inntöku

Biktarvy má taka með eða án matar (sjá kafla 5.2).

Vegna biturs bragðs er ráðið frá því að tryggja eða mylja filmuhúðuðu töflurnar. Hjá sjúklingum sem geta ekki kyngt töflunni í heilu lagi má skipta henni í tvennt og taka helmingana hvorn á eftir öðrum til þess að tryggja sé að fullur skammtur sé tekinn strax.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Samhliða gjöf rifampisíns og jóhannesarjurtar (*Hypericum perforatum*) (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Sjúklingar með HIV sem samhliða eru sýktir af lifrabólgu B eða C veiru

Sjúklingar með langvinna lifrabólgu B eða C sem fá andretróveirumeðferð eru í aukinni hættu á að fá alvarlegar, og hugsanlega banvænar, aukaverkanir frá lifur.

Takmarkaðar upplýsingar um öryggi og verkun Biktarvy liggja fyrir hjá sjúklingum sem eru samhliða sýktir af HIV-1 og lifrabólguveiru C (HCV).

Biktarvy inniheldur tenófóvír alafenamíð, sem er virkt gegn lifrabólguveiru B (HBV).

Þegar Biktarvy meðferð er hætt hjá sjúklingum sem eru samhliða sýktir af HIV og HBV getur slíkt tengst alvarlegri og bráðri versnun lifrabólgu. Hafa skal náið eftirlit með sjúklingum sem eru samhliða sýktir af HIV og lifrabólgu B veiru sem hætta notkun Biktarvy, bæði með klínísku eftirliti og rannsóknum, í að minnsta kosti nokkra mánuði eftir að meðferð lýkur.

Lifarsjúkdómar

Öryggi og verkun Biktarvy hjá sjúklingum með umtalsverða undirliggjandi kvilla í lifur hafa ekki verið staðfest.

Hjá sjúklingum sem fyrir hafa starfstruflun í lifur, þ.m.t. langvinna, virka lifrabólgu, er aukin tíðni afbrigðilegrar lifrarstarfsemi við samsetta andretróveirumeðferð (CART, *combination antiretroviral therapy*) og hafa skal eftirlit með þeim í samræmi við hefðbundna starfshætti. Ef vísbendingar eru um versnun lifarsjúkdómsins hjá slíkum sjúklingum verður að íhuga að rjúfa eða hætta meðferð.

Líkamsþyngd og efnaskiptabreytur

Aukning í líkamsþyngd og gildum blóðfitu og glúkósa getur komið fram við andretróveirumeðferð. Þær breytingar geta að hluta tengst stjórnun sjúkdómsins og lífsstíl. Hvað varðar blóðfitu eru í sumum tilvikum vísbendingar um að meðferðin sjálf hafi þessi áhrif en varðandi aukningu líkamsþyngdar eru ekki sterkar vísbendingar um að nein ákveðin meðferð hafi þessi áhrif. Vísað er til samþykktra leiðbeininga um HIV-meðferð vegna eftirlits með blóðfitu og glúkósa. Blóðfituröskun skal meðhöndla eins og klínískt á við.

Starfstruflun í hvatberum eftir útsetningu í móðurkviði

Núkleós(t)íðhliðstæður kunna að hafa áhrif á starfsemi hvatbera í mismunandi mæli, sem kemur greinilegast fram með stavúðinni, dídanósíni og zídóvúðinni. Greint hefur verið frá starfstruflun í hvatberum hjá HIV neikvæðum ungbörnum sem voru útsett fyrir núkleósíðhliðstæðum í móðurkviði og/eða eftir fæðingu; slíkt hefur að mestu tengst meðferð með zídóvúðinni. Helstu aukaverkanir sem greint hefur verið frá eru truflanir í blóði (blóðleysi, daufkyrningafæð) og truflanir á efnaskiptum (laktathækkun í blóði, lípasahækkun í blóði). Þessar aukaverkanir voru oft skammvinnar. Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá truflunum í taugakerfi sem koma seint fram (ofstælingu, krömpum, óeðlilegri hegðun). Hvort slíkar truflanir í taugakerfi eru skammvinnar eða varanlegar er enn ekki vitað. Þessar niðurstöður skal íhuga varðandi hvert það barn, sem útsett er í móðurkviði fyrir núkleós(t)íðhliðstæðum, með alvarlegar klínískar niðurstöður af óþekktum orsökum, einkum taugafræðilegar niðurstöður. Þessar niðurstöður hafa ekki áhrif á nógildandi ráðleggingar hér á landi um notkun andretróveirumeðferðar hjá þunguðum konum til að hindra HIV-smit frá móður til barns.

Ónæmisendurvirkjunarheilkenni (Immune Reactivation Syndrome)

Hjá HIV-sýktum sjúklingum, með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf CART, getur komið fram bólgu svörun við einkennalausum tækifærissýklum eða leifum þeirra og valdið alvarlegu klínísku ástandi eða versnun einkenna. Að jafnaði hefur slík svörun komið fram á fyrstu vikum eða mánuðum eftir að CART er hafin. Dæmin sem um ræðir eru meðal annars sjónubólga vegna cytómegalóveiru,

útbreiddar og/eða afmarkaðar sýkingar af völdum mýkóbaktería og lungnabólga af völdum *Pneumocystis jirovecii*. Meta skal öll bólgueinkenni og hefja meðferð þegar þarf.

Einnig hefur verið tilkynnt um sjálfsónæmisraskanir (svo sem Graves sjúkdóm og sjálfsofnæmis lifrabólgu) þegar um ónæmisendurvirkjun er að ræða. Hins vegar er sá tími sem tilkynnt hefur verið um fram að því að vart verður við sjúkdóm breytilegri og slík tilvik geta átt sér stað mörgum mánuðum eftir að meðferð er hafin.

Tækifærissýkingar

Benda skal sjúklingum á að Biktarvy eða önnur andretrovírylf lækna ekki HIV-sýkingu og að þeir geta eftir sem áður fengið tækifærissýkingar og aðra fylgikvilla HIV-sýkingar. Sjúklingar skulu því vera undir nákvæmu klínísku eftirliti lækna með reynslu af meðferð sjúklinga með HIV-tengda sjúkdóma.

Beindrep

Þrátt fyrir að orsökina sé talin margþætt (þar með talin notkun barkstera, áfengisneysla, öflug ónæmisbæling, hár líkamsþyngdarstuðull (BMI)) hefur einkum verið greint frá beindrepi hjá sjúklingum með langt genginn HIV-sjúkdóm og/eða sjúklingum sem hafa notað CART í langan tíma. Sjúklingum skal ráðlagt að leita læknaaðstoðar ef þeir finna fyrir verkjum eða sársauka í liðum, stírðleika í liðum eða eiga erfitt með hreyfingar.

Eiturverkanir á nýru

Tilkynnt hefur verið um tilvik skertrar nýrnastarfsemi eftir markaðssetningu lyfja sem innihalda tenófóvír alafenamíð, meðal annars bráða nýrnabilun og aðlægan píplukvilla. Ekki er hægt að útiloka mögulega hættu á eiturverkunum á nýru vegna langvarandi útsetningar fyrir tenófóvíri í litlum skömmtum við skömmtun tenófóvír alafenamíðs (sjá kafla 5.3).

Mælt er með mati á nýrnastarfsemi hjá öllum sjúklingum fyrir eða við upphaf meðferðar með Biktarvy og eftirliti með henni meðan á meðferð stendur hjá öllum sjúklingum eins og við á klínískt. Íhuga skal að hætta meðferð með Biktarvy hjá sjúklingum sem fá klínískt marktæka skerðingu á nýrnastarfsemi eða vísbendingar um aðlægan píplukvilla.

Sjúklingar með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem eru í langvinnri blóðskilun

Almennt skal forðast notkun Biktarvy en það má nota hjá fullorðnum með nýrnasjúkdóm á lokastigi (áætluð CrCl < 15 ml/mín.) sem eru í langvinnri blóðskilun ef hugsanlegur ávinningur vegur þyngra en hugsanleg áhætta (sjá kafla 4.2). Í rannsókn á emtrícítabíni + tenófóvír alafenamíði ásamt elvítegravíri + kóbísistati sem samsettri töflu með föstum skammti (E/C/F/TAF) hjá HIV-1 sýktum fullorðnum einstaklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi (áætluð CrCl < 15 ml/mín.) sem voru í langvarandi blóðskilun hélst verkunin í 96 vikur en útsetning fyrir emtrícítabíni var marktækt meiri en hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Verkunin hélst einnig í framlengingarfasa rannsóknarinnar þar sem 10 sjúklingar skiptu yfir í Biktarvy í 48 vikur. Þrátt fyrir að ekki hafi verið tilkynnt um viðbótaraukaverkanir eru afleiðingar aukinnar útsetningar fyrir emtrícítabíni enn óþekktar (sjá kafla 4.8 og 5.2).

Samhliða gjöf með öðrum lyfjum eða bætiefnum

Ekki skal gefa Biktarvy samhliða sýrubindandi lyfjum, lyfjum til inntöku eða bætiefnum sem innihalda magnesíum, ál eða járn við fastandi aðstæður. Biktarvy skal gefa a.m.k. 2 klst. áður en, eða með mat 2 klst. eftir að, sýrubindandi lyf, lyf til inntöku eða bætiefni sem innihalda magnesíum og/eða ál eru gefin. Biktarvy skal gefa a.m.k. 2 klst. áður en bætiefni sem innihalda járn eru gefin, eða taka með mat á hvaða tíma sem er (sjá kafla 4.5).

Hjá sjúklingum á meðgöngu er skammtaaðlögun ráðlögð þegar lyfið er gefið samhliða sýrubindandi lyfjum sem innihalda fjölgildar katjónir, lyfjum til inntöku eða fæðubótarefnum (sjá kafla 4.5).

Samhliða gjöf tiltekinna lyfja er ekki ráðlögð með Biktarvy: atazanavír, karbamazepín, cíklósporín (í bláæð eða til inntöku), oxkarbazepín, fenóbarbítal, fenýtóín, rifabútín, rifapentín eða súkralfat.

Biktarvy skal ekki gefa samhliða öðrum andretróveirulyfjum.

Börn

Greint hefur verið frá minnkaðri beinþéttni ($\geq 4\%$) í hrygg og öllum líkamanum fyrir utan höfuð hjá sjúklingum á aldrinum 3 til < 12 ára sem fengu lyf sem innihalda tenófóvír alafenamíð í 48 vikur (sjá kafla 4.8). Langtímaáhrif breytinga á þéttni beina í vexti, þ.m.t. hætta á beinbrotum, eru ekki þekkt. Mælt er með þverfaglegri nálgun til að ákvarða viðeigandi eftirlit meðan á meðferð stendur.

Hjálparefni

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

Biktarvy má ekki gefa samhliða lyfjum sem innihalda tenófóvír alafenamíð, tenófóvír tvísóproxíl, lamívúdín eða adefóvír tvípívoxíl og eru ætluð til meðferðar gegn HBV-sýkingu.

Biktegravír

Biktegravír er hvarfefni CYP3A og UGT1A1. Samhliða gjöf biktegravírs og lyfja sem virkja kröftuglega bæði CYP3A og UGT1A1, eins og rifampísíns eða jóhannesarjurtar, getur dregið verulega úr plasmabéttni biktegravírs sem aftur getur dregið úr meðferðaráhrifum Biktarvy og valdið myndun ónæmis, því er samhliða gjöf frábending (sjá kafla 4.3). Samhliða gjöf biktegravírs og lyfja sem hamlar kröftuglega bæði CYP3A og UGT1A1, eins og atazanavír, getur aukið plasmabéttni biktegravírs verulega og því er ekki mælt með samhliða gjöf.

Biktegravír er bæði P-gp og BCRP hvarfefni. Klínískt gildi þessa liggur ekki fyrir. Því er varúð ráðlögð þegar biktegravír er notað samhliða lyfjum sem vitað er að hamlar P-gp og/eða BCRP (t.d. makrólíðum, cíklósporíni, verapamíli, drónedaróni, glecaprevíri/píbrentasvíri) (sjá einnig töflu hér að neðan).

Biktegravír hamlar flutningspróteinum lífrænna katjóna 2 (OCT2) og úthreinsunarpróteinum fjöllyfja og eiturefna 1 (MATE1) *in vitro*. Samhliða gjöf Biktarvy með OCT2 og MATE1 hvarfefninu metformíni leiddi ekki til klínískt marktækrar aukningar á útsetningu fyrir metformíni. Gefa má Biktarvy samhliða hvarfefnum OCT2 og MATE1.

Biktegravír er ekki hemill eða virkir CYP *in vivo*.

Emtrícítabín

In vitro rannsóknir og klínískar lyfjahvarfarannsóknir á lyfjamilliverkunum hafa sýnt að litlar líkur eru á CYP-miðluðum milliverkunum milli emtrícítabíns og annarra lyfja. Samhliða lyfjagjöf emtrícítabíns með lyfjum sem eru skilin út með virkri þípluseytingu kann að auka þéttni emtrícítabíns og/eða lyfsins sem gefið er samhliða. Lyf sem draga úr nýrnastarfsemi kunna að auka þéttni emtrícítabíns.

Tenófóvír alafenamíð

Tenófóvír alafenamíð er flutt af P-glýkópróteini (P-gp) og viðnámspróteini brjóstakrabbameins (BCRP). Samhliða gjöf Biktarvy með lyfjum sem hafa öflug áhrif á virkni P-gp og BCRP getur valdið breytingum á frásogi tenófóvír alafenamíðs. Búist er við að lyf sem virkja virkni P-gp (t.d. rifabútín, karbamazepín, fenóbarbítal) dragi úr frásogi tenófóvír alafenamíðs sem veldur minnkaðri plasmabéttni tenófóvír alafenamíðs, sem getur dregið úr meðferðaráhrifum Biktarvy og valdið myndun ónæmis. Búist er við að samhliða gjöf Biktarvy með öðrum lyfjum sem hamla P-gp og BCRP geti aukið frásog og plasmabéttni tenófóvír alafenamíðs.

Tenófóvír alafenamíð er ekki hemill eða virkir á CYP3A *in vivo*.

Aðrar milliverkanir

Milliverkanir milli Biktarvy eða hvers virks efnis þess og lyfja sem eru gefin samhliða eru taldar upp í töflu 1 hér á eftir (aukning er gefin til kynna sem „↑“, lækkun sem „↓“ og engin breyting sem „↔“; öll mörk engra áhrifa (no effect boundaries) eru 70%-143%).

Tafla 1: Milliverkanir milli Biktarvy eða hvers virks efnis þess og annarra lyfja

Lyf eftir lækningaflokki/hugsanlegur verkunarháttur milliverkunar	Áhrif á lyfjapéttni. Meðalpróscentubreyting á AUC, C _{max} , C _{min}	Ráðleggingar varðandi samtímisgjöf með Biktarvy
JURTALYF		
Jóhannesarjurt (<i>Hypericum perforatum</i>) (Virkjun CYP3A, UGT1A1 og P-gp)	Milliverkanir ekki rannsakaðar við nein virk innihaldsefni Biktarvy. Samhliða gjöf getur dregið úr plasmabéttni biktegravírs og tenófóvír alafenamíðs.	Samhliða gjöf með jóhannesarjurt er frábending, vegna áhrifa jóhannesarjurtar á biktegravírhlaða Biktarvy.
SÝKLALYF		
Lyf gegn mýkóbakteríum		
Rifampisín (600 einu sinni á dag), Biktegravír ¹ (Virkjun CYP3A, UGT1A1 og P-gp)	Biktegravír: AUC: ↓ 75% C _{max} : ↓ 28% Milliverkanir hafa ekki verið rannsakaðar með tenófóvír alafenamíði. Samhliða gjöf rifampisíns getur dregið úr plasmabéttni tenófóvír alafenamíðs.	Samhliða notkun er frábending vegna áhrifa rifampisíns á biktegravírhlaða Biktarvy.
Rifabútín (300 mg einu sinni á dag), Biktegravír ¹ (Virkjun CYP3A og P-gp)	Biktegravír: AUC: ↓ 38% C _{min} : ↓ 56% C _{max} : ↓ 20% Milliverkanir hafa ekki verið rannsakaðar með tenófóvír alafenamíði. Samtímis gjöf rifabútíns getur dregið úr plasmabéttni tenófóvír alafenamíðs.	Samhliða gjöf er ekki ráðlögð þar sem gert er ráð fyrir lækkun á tenófóvír alafenamíði.
Rifapentín (Virkjun CYP3A og P-gp)	Milliverkanir hafa ekki verið rannsakaðar við nein virk innihaldsefni Biktarvy. Samhliða gjöf rifapentíns getur dregið úr plasmabéttni biktegravírs og tenófóvír alafenamíðs.	Ekki er mælt með samhliða lyfjagjöf.

Lyf eftir lækningaflokk/hugsanlegur verkunarháttur milliverkunar	Áhrif á lyfjapéttni. Meðalpróséntubreyting á AUC, C _{max} , C _{min}	Ráðleggingar varðandi samtímisgjöf með Biktarvy
Veiruhamlandi lyf við HIV-1		
Atazanavír (300 mg einu sinni á dag), kóbísistat (150 mg einu sinni á dag), biktegravír ¹ (Hömlun CYP3A, UGT1A1 og P-gp/BCRP)	Biktegravír: AUC: ↑ 306% C _{max} : ↔	Ekki er mælt með samhliða lyfjagjöf.
Atazanavír (400 mg einu sinni á dag), biktegravír ¹ (Hömlun CYP3A og UGT1A1)	Biktegravír: AUC: ↑ 315% C _{max} : ↔	
Veiruhamlandi lyf við lifrabólguveiru C		
Ledipasvír/sófosbúvír (90 mg/400 mg einu sinni á dag), biktegravír/emtrícítabín/tenófóvír alafenamíð ²	Biktegravír: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Emtrícítabín: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Tenófóvír alafenamíð: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Ledipasvír: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Sófosbúvír: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Umbrotsefni sófosbúvírs GS-331007: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Ekki er þörf á að aðlaga skammta við samhliða lyfjagjöf.

Lyf eftir lækningaflokki/hugsanlegur verkunarháttur milliverkunar	Áhrif á lyfjapéttni. Meðalpróséntubreyting á AUC, C _{max} , C _{min}	Ráðleggingar varðandi samtímisgjöf með Biktarvy
Sófosbúvír/velpatasvír/voxilaprevír (400/100/100 + 100 mg ³ einu sinni á dag), biktegravír/emtrícítabín/tenófóvír alafenamíð (Hömlun P-gp/BCRP)	Biktegravír: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Emtrícítabín: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Tenófóvír alafenamíð: AUC: ↑ 57% C _{max} : ↑ 28% Sófosbúvír: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Umbrotsefni sófosbúvírs GS-331007: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Velpatasvír: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Voxilaprevír: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Ekki er þörf á að aðlaga skammta við samhliða lyfjagjöf.
Sveppalyf		
Vorikónazól (300 mg tvisvar á dag), biktegravír ¹ (Hömlun CYP3A)	Biktegravír: AUC: ↑ 61% C _{max} : ↔	Ekki er þörf á að aðlaga skammta við samhliða lyfjagjöf.
Ítrakónazól Posakónazól (Hömlun P-gp/BCRP)	Milliverkanir hafa ekki verið rannsakaðar við nein virk innihaldsefni Biktarvy. Samhliða gjöf ítrakónazóls eða posakónazóls getur aukið plasmabéttni biktegravírs.	
Makrólíð		
Azitrómýsín Klaritrómýsín (Hömlun P-gp)	Milliverkanir ekki rannsakaðar. Samhliða gjöf azitrómýsíns eða klaritrómýsíns getur aukið plasmabéttni biktegravírs.	Varúð er ráðlögð vegna hugsanlegra áhrifa þessara lyfja á biktegravírhlaða Biktarvy.
KRAMPASTILLANDI LYF		
Karbamazepín (títuð úr 100 mg í 300 mg tvisvar á dag), emtrícítabín/tenófóvír alafenamíð ⁴ (Virgjun CYP3A, UGT1A1 og P-gp)	Tenófóvír alafenamíð: AUC: ↓ 54% C _{max} : ↓ 57% Milliverkanir hafa ekki verið rannsakaðar með biktegravíri. Samhliða gjöf karbamazepíns getur dregið úr plasmabéttni biktegravírs.	Samhliða lyfjagjöf er ekki ráðlögð.

Lyf eftir lækningaflokki/hugsanlegur verkunarháttur milliverkunar	Áhrif á lyfjapéttni. Meðalpróscentubreyting á AUC, C_{max} , C_{min}	Ráðleggingar varðandi samtímisgjöf með Biktarvy
Oxkarbazepín Fenóbarbítal Fenýtóín (Örvun CYP3A, UGT1A1 og P-gp)	Milliverkanir hafa ekki verið rannsakaðar við nein virk innihaldsefni Biktarvy. Samhliða gjöf oxkarbazepíns, fenóbarbitals eða fenýtóíns getur dregið úr plasmapéttni biktegravírs og tenófóvír alafenamíðs.	Samhliða lyfjagjöf er ekki ráðlögð.
SÝRUBINDANDI LYF, BÆTIEFNI OG LYF SEM ERU STUÐPÚÐAR (BUFFER)		
Sýrubindandi dreifa með magnesíum/áli (20 ml stakur skammtur ⁵), biktegravír (Klóbínding með fjölgildum katjónum)	Biktegravír (sýrubindandi dreifa 2 klst. áður, fastandi): AUC: ↓ 52% C_{max}: ↓ 58% Biktegravír (sýrubindandi dreifa 2 klst. eftir, fastandi): AUC: ↔ C_{max}: ↔ Biktegravír (samhliða gjöf, fastandi): AUC: ↓ 79% C_{max}: ↓ 80% Biktegravír (samhliða gjöf með mat): AUC: ↓ 47% C_{max}: ↓ 49%	<i>Fyrir sjúklinga sem eru ekki barnshafandi:</i> Ekki skal taka Biktarvy samhliða sýrubindandi lyfjum eða bætiefnum sem innihalda magnesíum og/eða ál, þar sem búast má við verulegri lækkun á útsetningu fyrir biktegravíri (sjá kafla 4.4). Biktarvy skal gefa a.m.k. 2 klst. áður en, eða með mat 2 klst. eftir að sýrubindandi lyf eða bætiefni sem innihalda magnesíum og/eða ál eru gefin. <i>Fyrir sjúklinga á meðgöngu:</i> Biktarvy skal gefa a.m.k. 2 klst. áður eða 6 klst. eftir að sýrubindandi lyf eða bætiefni sem innihalda ál og/eða magnesíum eru tekin, án tillits til matar.
Járnfúmarat (324 mg stakur skammtur), biktegravír (Klóbínding með fjölgildum katjónum)	Biktegravír (samhliða gjöf, fastandi): AUC: ↓ 63% C_{max}: ↓ 71% Biktegravír (samhliða gjöf með mat): AUC: ↔ C_{max}: ↓ 25%	<i>Fyrir sjúklinga sem eru ekki barnshafandi:</i> Gefa skal Biktarvy a.m.k. 2 klst. áður en lyf til inntöku eða bætiefni sem innihalda járn eru gefin, eða taka með mat á hvaða tíma sem er. <i>Fyrir sjúklinga á meðgöngu:</i> Biktarvy skal gefa a.m.k. 2 klst. áður eða 6 klst. eftir að lyf til inntöku eða bætiefni sem innihalda járn eru gefin. Biktarvy og lyf til inntöku eða bætiefni sem innihalda járn má taka saman með mat á hvaða tíma sem er.

Lyf eftir lækningaflokki/hugsanlegur verkunarháttur milliverkunar	Áhrif á lyfjapéttni. Meðalpróscentubreyting á AUC, C _{max} , C _{min}	Ráðleggingar varðandi samtímisgjöf með Biktarvy
Kalsíumkarbónat (1.200 mg stakur skammtur), biktegravír (Klóbinding með fjölgildum katjónum)	Biktegravír (samhliða gjöf, fastandi): AUC: ↓ 33% C _{max} : ↓ 42% Biktegravír (samhliða gjöf með mat): AUC: ↔ C _{max} : ↔	<i>Fyrir sjúklinga sem eru ekki barnshafandi:</i> Taka má Biktarvy og lyf til inntöku eða bætiefni sem innihalda kalsíum saman, án tillits til matar. <i>Fyrir sjúklinga á meðgöngu:</i> Biktarvy skal gefa a.m.k. 2 klst. áður eða 6 klst. eftir að lyf til inntöku eða bætiefni sem innihalda kalsíum eru gefin. Biktarvy og lyf til inntöku eða bætiefni sem innihalda kalsíum má taka saman með mat á hvaða tíma sem er.
Súkralfat (Klóbinding með fjölgildum katjónum)	Milliverkanir hafa ekki verið rannsakaðar við nein virk innihaldsefni Biktarvy. Samhliða gjöf getur dregið úr plasmapéttni biktegravírs.	Ekki er mælt með samhliða lyfjagjöf.
ÞUNGLYNDISLYF		
Sertralín (50 mg stakur skammtur), tenófóvír alafenamíð ⁶	Tenófóvír alafenamíð: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Sertralín: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Ekki er gert ráð fyrir neinum milliverkunum við biktegravír og emtrícítabín.	Ekki er þörf á að aðlaga skammta við samhliða lyfjagjöf.
ÓNÆMISBÆLANDI LYF		
Cíklósporín (í bláæð eða með inntöku) (P-gp hömlun)	Milliverkanir hafa ekki verið rannsakaðar við nein virk innihaldsefni Biktarvy. Búast má við að samhliða lyfjagjöf með cíklósporíni (í bláæð eða með inntöku) auki plasmapéttni bæði biktegravírs og tenófóvír alafenamíðs.	Ekki er mælt með samhliða gjöf cíklósporíns (í bláæð eða með inntöku). Ef samsetningin er nauðsynleg er mælt með klínísku og líffræðilegu eftirliti, einkum hvað varðar nýrnastarfsemi.
SYKURSÝKISLYF TIL INNTÖKU		
Metformín (500 mg tvisvar á dag), biktegravír/emtrícítabín/tenófóvír alafenamíð (Hömlun OCT2/MATE1)	Metformín: AUC: ↑ 39% C _{min} : ↑ 36% C _{max} : ↔	Ekki er þörf á skammtaaðlögun við samhliða gjöf hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Hjá sjúklingum með miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi skal íhuga náðið eftirlit þegar samhliða notkun biktegravírs og metformíns er hafin, vegna aukinnar hættu á mjólkursýrublóðsýringu hjá þessum sjúklingum. Íhuga skal skammtaaðlögun metformíns ef þörf krefur.

Lyf eftir lækningaflokki/hugsanlegur verkunarháttur milliverkunar	Áhrif á lyfjapéttni. Meðalprósentrubreyting á AUC, C _{max} , C _{min}	Ráðleggingar varðandi samtímisgjöf með Biktarvy
GETNADARVARNIR TIL INNTÖKU		
Norgestimat (0,180/0,215/0,250 mg einu sinni á dag)/ etínýlestradíól (0,025 mg einu sinni á dag), biktegravír ¹	Nórelgestrómin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Ekki er þörf á að aðlaga skammta við samhliða lyfjagjöf.
Norgestimat (0,180/0,215/0,250 mg einu sinni á dag), etínýlestradíól (0,025 mg einu sinni á dag), emtrícítabín/tenófóvír alafenamíð ⁴	Norgestrel: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Etínýlestradíól: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
SLÆVANDI LYF/SVEFNLYF		
Mídazólám (2 mg, saft til inntöku, stakskammtur), biktegravír/emtrícítabín/tenófóvír alafenamíð	Mídazólám: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Ekki er þörf á að aðlaga skammta við samhliða lyfjagjöf.

- 1 Þessi rannsókn var framkvæmd með biktegravíri 75 mg stökum skammti.
- 2 Þessi rannsókn var framkvæmd með biktegravíri/emtrícítabíni/tenófóvír alafenamíði 75/200/25 mg einu sinni á dag.
- 3 Rannsókn gerð með 100 mg af voxilaprevíri til viðbótar til að ná fram útsetningu voxilaprevírs sem búast má við hjá HCV-sýktum sjúklingum.
- 4 Þessi rannsókn var framkvæmd með emtrícítabíni/tenófóvír alafenamíði 200/25 mg einu sinni á dag.
- 5 Sýrubindandi lyf með hámarksþéttu innihélt 80 mg af álhýdroxíði, 80 mg af magnesíumhýdroxíði og 8 mg af símetikóni í ml.
- 6 Þessi rannsókn var framkvæmd með elvítegravíri/kóbísistati/emtrícítabíni/tenófóvír alafenamíði 150/150/200/10 mg einu sinni á dag.

Byggt á rannsóknum á lyfjamilliverkunum sem framkvæmdar voru á Biktarvy eða virkum innihaldsefnum Biktarvy er ekki búist við klínískt marktækum milliverkunum við: amlódípín, atorvastatín, búprenorfin, drospírenón, famciclóvír, famótídín, flútíkasón, metadón, naloxón, norbúprenorfin, ómeprazol eða rósúvastatín.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Umtalsverðar upplýsingar liggja fyrir um notkun emtrícítabíns eða tenófóvír alafenamíð á meðgöngu (yfir 1.000 þunganir) og þær benda til þess að það valdi hvorki vansköpun eða eiturvefnum á fóstur/nýbura. Hóflugar upplýsingar liggja fyrir hjá konum á meðgöngu (á bilinu 300-1.000 þunganir) og benda ekki til neinna tengsla vansköpunar eða eiturvefna á fóstur/nýbura í tengslum við biktegravír.

Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa emtrícítabíns á frjósemi, meðgöngu, þroska fósturs, fæðingu eða þroska eftir fæðingu. Rannsóknir biktegravíri og tenófóvír alafenamíði sem gefin voru dýrum í sitthvoru lagi hafa ekki sýnt nein merki um skaðleg áhrif á frjósemi, meðgöngu eða þroska fósturs (sjá kafla 5.3).

Í rannsókn sem var gerð hjá konum á meðgöngu sem fengu Biktarvy, var útsetning fyrir biktegravíri, emtrícítabíni og tenófóvír alafenamíði lægri á meðgöngu (sjá kafla 5.2).

Þess vegna má nota Biktarvy á meðgöngu ef hugsanlegur ávinningur réttlætir hugsanlega áhættu fyrir fóstrið. Ennfremur skal hafa aukið náðið eftirlit með veirumagni í samræmi við fyrirliggjandi meðferðarleiðbeiningar.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort biktegravír eða tenófóvír alafenamíð skiljast út í brjóstamjólk. Emtrícítabín skilst út í brjóstamjólk. Í dýrarannsóknnum greindist biktegravír í plasma hjá ungum á spena sem líklega orsakaðist af tilvist biktegravírs í mjólk, sem hafði engin áhrif á ungana á spena. Í dýrarannsóknnum hefur komið í ljós að tenófóvír skilst út í mjólk.

Ekki liggja fyrir nægjanlegar upplýsingar um áhrif allra virku innihaldsefna Biktarvy á nýbura/ungbörn. Þar af leiðandi eiga konur með barn á brjósti ekki að nota Biktarvy.

Til að koma í veg fyrir að HIV smit berist til barnsins er mælt með því að konur með HIV hafi börn sín ekki á brjósti.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif Biktarvy á frjósemi hjá mönnum. Í dýrarannsóknnum varð ekki vart við nein áhrif biktegravírs, emtrícítabíns eða tenófóvír alafenamíðs á mökun eða frjósemi (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Biktary kann að hafa lítilsháttar áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Upplýsa skal sjúklinga um að greint hefur verið frá tilvikum um sundl meðan á meðferð með virku innihaldsefnum Biktarvy stendur (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um í tvíblindum fasa (vika 144) í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið meðferð og fengu meðferð með Biktarvy voru höfuðverkur (5%), niðurgangur (5%) og ógleði (4%).

Tafla með aukaverkunum

Mat á aukaverkunum er byggt á öryggisupplýsingum úr öllum 2. stigs og 3. stigs rannsóknum með Biktarvy og úr gögnum sem byggjast á reynslu eftir að lyfið kom á markað. Aukaverkanirnar í töflu 2 eru skráðar eftir líffærakerfum og tíðni. Aukaverkanir eru flokkaðar eftir tíðni á eftirfarandi hátt: algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) og mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$).

Tafla 2: Tafla yfir aukaverkanir¹

Tíðni	Aukaverkun
<i>Blóð og eitlar</i>	
Sjaldgæfar:	blóðleysi ²
<i>Geðræn vandamál</i>	
Algengar:	þunglyndi, afbrigðilegir draumar
Sjaldgæfar:	sjálfsvígshugsanir, sjálfsvígstilraunir (einkum hjá sjúklingum með sögu um þunglyndi eða geðsjúkdóma), kvíði, svefntruflanir
<i>Taugakerfi</i>	
Algengar:	höfuðverkur, sundl

Tíðni	Aukaverkun
<i>Meltingarfæri</i>	
Algengar:	niðurgangur, ógleði
Sjaldgæfar:	uppköst, kviðverkir, meltingarónot, vindgangur
<i>Lifur og gall</i>	
Sjaldgæfar:	gallrauðadreyri
<i>Húð og undirhúð</i>	
Sjaldgæfar:	ofsabjúgur ^{3,4} , útbrot, kláði, ofsakláði ⁴
Mjög sjaldgæfar:	Stevens-Johnson heilkenni ⁵
<i>Stoðkerfi og bandvefur</i>	
Sjaldgæfar:	liðverkir
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i>	
Algengar:	Þreyta

- 1 Að undanskildum ofsabjúg, blóðleysi, ofsakláða og Stevens-Johnson heilkenni (sjá neðanmálgreinar 2-5), varð vart við allar aukaverkanir í klínískum rannsóknum á Biktarvy. Tíðnin var fengin úr tvíblindum fasa (vika 144) í 3. stigs klínískum rannsóknum á Biktarvy hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður (GS-US-380-1489 og GS-US-380-1490).
- 2 Ekki varð vart við þessa aukaverkun í klínískum rannsóknum á lyfjum sem innihalda emtrícítabín + tenófóvír alafenamíð en hún kom fram í klínískum rannsóknum eða samkvæmt reynslu eftir markaðssetningu með emtrícítabíni við notkun ásamt öðrum andretrovíruþlyfjum.
- 3 Þessi aukaverkun kom fram við öryggiseftirlit í kjölfar markaðssetningar lyfja sem innihalda emtrícítabín.
- 4 Þessi aukaverkun kom fram við öryggiseftirlit í kjölfar markaðssetningar lyfja sem innihalda tenófóvír alafenamíð.
- 5 Þessi aukaverkun kom fram við öryggiseftirlit í kjölfar markaðssetningar Biktarvy. Tíðnin hefur verið reiknuð með því að nota 3/X, þar sem X táknar heildarfjölda einstaklinga sem fengu Biktarvy í klínískum rannsóknum (N=3.963).

Lýsing á völdum aukaverkunum

Efnaskiptabreytur

Líkamsþyngd og gildi blóðfitu og glúkósa geta aukist á meðan á andretrovírum meðferð stendur (sjá kafla 4.4).

Ónæmisendurvirkjunarheilkenni (Immune Reactivation Syndrome)

Hjá HIV-sýktum sjúklingum, með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf CART getur komið fram bólgusvörun við einkennalausum tækifærissýkingum eða leifum þeirra. Einnig hefur verið tilkynnt um sjálfsónæmisraskanir (svo sem Graves sjúkdóm og sjálfsofnæmislífrabólgu), þó er tíminn, sem tilkynnt hefur verið um fram að því að vart verður við sjúkdóm, breytilegri og slík tilvik geta átt sér stað mörgum mánuðum eftir að meðferð er hafin (sjá kafla 4.4).

Beindrep

Skýrt hefur verið frá beindrepi, einkum hjá sjúklingum sem eru með almennt viðurkennda áhættuþætti, langt genginn HIV-sjúkdóm eða eftir notkun CART í langan tíma. Tíðni þessa er ekki þekkt (sjá kafla 4.4).

Breytingar á kreatíníni í sermi

Sýnt hefur verið fram á að biktegravír eykur kreatínín í sermi vegna hömlunar á pípluseytingu kreatíníns, en þessar breytingar eru ekki taldar klínískt marktækar vegna þess að þær endurspeglar ekki breytingu á gauklasiunarhraða. Aukning á kreatíníni í sermi kom fram í 4. meðferðarviku og hélst stöðug út viku 144. Í rannsóknum GS-US-380-1489 og GS-US-380-1490, jókst miðgildi (Q1, Q3) kreatíníns í sermi um 0,11 (0,03; 0,19) mg/dl, (9,7 [2,7; 16,8] µmól/l), 0,11 (0,04; 0,19) mg/dl (9,7 [3,5; 16,8] µmól/l) og 0,12 (0,06; 0,21) mg/dl (10,6 [5,3; 18,6] µmól/l) frá upphafi fram til viku 144 hjá hópunum sem fengu Biktarvy, abacavír/dólútegravír/lamívúdín og dólútegravír + emtrícítabín/tenófóvír alafenamíð, í sömu röð. Engin stöðvun var á meðferð vegna aukaverkana á nýru fram að viku 144 hjá sjúklingum sem fengu Biktarvy í klínískum rannsóknum.

Breytingar á gallrauða

Í rannsóknum GS-US-380-1489 og GS-US-380-1490 komu fram hækkningar á heildargallrauða hjá 17% sjúklinga sem ekki höfðu fengið meðferð áður og fengu Biktarvy í viku 144. Hækkanirnar voru einkum 1. stigs (12%) og 2. stigs (4%) ($\geq 1,0$ til $2,5 \times$ efri viðmiðunarmörk [ULN]) og tengdust ekki aukaverkunum á lifur eða öðrum rannsóknarstofufrávikum tengdum lifur. Fimm sjúklingar sem fengu

Biktarvy (1%) fengu 3. stigs hækkun á gallrauða sem ekki var talin tengjast rannsóknarlyfinu. Engin stöðvun var á meðferð vegna aukaverkana á lifur í viku 144 í klínískum rannsóknum á Biktarvy.

Börn

Lagt var mat á öryggi Biktarvy hjá 50 HIV-1 smituðum unglingum á aldrinum 12 til < 18 ára og ≥ 35 kg út viku 96 (48 vikna aðalfasi og 48 vikna framhaldsfasi), hjá 50 börnum á aldrinum 6 til < 12 ára og ≥ 25 kg út viku 96 (48 vikna aðalfasi og 48 vikna framhaldsfasi) og hjá 22 börnum ≥ 2 ára og ≥ 14 til < 25 kg út viku 24 í opinni klínískri rannsókn (GS-US-380-1474). Í rannsókninni kom engin ný aukaverkun fram hjá börnum 2 ára og eldri með HIV-1 samanborið við fullorðna með HIV-1. Upplýsingum um beinþéttni var ekki safnað í rannsókninni. Greint hefur verið frá minnkaðri beinþéttni um $\geq 4\%$ í hrygg og öllum líkamanum fyrir utan höfuð (TBLH) hjá börnum sem fengu önnur lyf sem innihalda tenófóvír alafenamíð í 48 vikur (sjá kafla 4.4).

Aðrir sérstakir sjúklingahópar

Sjúklingar sem samhliða eru sýktir af lifrabólgu B

Hjá 16 fullorðnum sjúklingum sem voru samhliða sýktir af HIV/HBV og fengu Biktarvy (8 fullorðnir sem ekki höfðu fengið meðferð áður við HIV/HBV í rannsókn GS-US-380-1490; 8 fullorðnir með HIV/HBV bælingu í rannsókn GS-US-380-1878), var öryggi Biktarvy sambærilegt og hjá sjúklingum sem eingöngu voru sýktir af HIV-1 (sjá kafla 5.1).

Aldraðir

Rannsóknirnar GS-US-380-1844, GS-US-380-1878 og sérstaka rannsóknin GS-US-380-4449 hjá sjúklingum ≥ 65 ára (mat á 86 HIV-1 smituðum, veirufræðilega bældum sjúklingum ≥ 65 ára) tóku til 111 sjúklinga ≥ 65 ára sem fengu Biktarvy. Engar breytingar á öryggi Biktarvy komu fram hjá þessum sjúklingum.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Öryggi emtrícítabíns + tenófóvír alafenamíðs var metið í einarma, opinni klínískri rannsókn (GS-US-292-1825), þar sem 55 veirufræðilega bældir HIV-1 smitaðir sjúklingar með nýrnasjúkdóm á lokastigi (eGFR_{CG} < 15 ml/mín.) sem voru í langvinnri blóðskilun fengu emtrícítabín + tenófóvír alafenamíð ásamt elvitegravíri + kóbísistati sem samsetta töflu með föstum skammti í 96 vikur. Í framlengingarfasa rannsóknar GS-US-292-1825 skiptu 10 sjúklingar yfir í Biktarvy í 48 vikur. Engar viðbótaraukaverkanir komu fram í rannsókninni hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem voru í langvinnri blóðskilun (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Meðganga

Biktarvy var metið í klínískri rannsókn hjá 33 HIV-1 smituðum, veirufræðilega bældum (HIV-1 RNA < 50 eintök/ml) fullorðnum á meðgöngu sem fengu 50 mg/200 mg/25 mg Biktarvy einu sinni á dag frá öðrum eða þriðja þriðjungi meðgöngu þar til eftir fæðingu. Engar nýjar öryggisupplýsingar komu fram samanborið við þekktar öryggisupplýsingar fyrir Biktarvy hjá HIV-1 smituðum fullorðnum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtnun

Við ofskömmtnun skal fylgjast náið með sjúklingi um merki eitrunar (sjá kafla 4.8). Meðferð við ofskömmtnun Biktarvy felur í sér almennar stuðningsaðgerðir svo sem eftirlit með lífsmörkum auk athugunar á klínísku ástandi sjúklings.

Ekki er til sérstakt mótlyf til við ofskömmtnun með Biktarvy. Þar sem biktegravír er að miklu leyti bundið plasmapróteinum, er ólíklegt að hægt sé að fjarlægja það í verulegu magni með blóðskilun eða

kviðskilun. Hægt er að fjarlægja emtrícítabín með blóðskilun sem fjarlægir u.þ.b. 30% af skammti emtrícítabíns með 3 klst. skilun sem hefst innan 1,5 klst. eftir skömmun emtrícítabíns. Tenófóvír er fjarlægð á árangursríkan hátt með blóðskilun með skilunarstuðli sem nemur u.þ.b. 54%. Ekki er vitað hvort unnt er að fjarlægja emtrícítabín eða tenófóvír með kviðskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Veirusýkingalyf til almennrar notkunar; veirusýkingalyf til meðferðar á HIV-sýkingum, blöndur, ATC-flokkur: J05AR20

Verkunarháttur og lyfhrif

Biktegravír er integrasahemill á strengjaflutning (INSTI, *integrase strand transfer inhibitor*) sem binst virka integrasasvæðinu og hamlar strengjaflutningsþrepinu fyrir innlimun deoxýríbósakjarnasýrunnar (DNA) sem nauðsynleg er fyrir eftirmyndunarhringrás HIV. Biktegravír er virkt gegn HIV-1 og HIV-2.

Emtrícítabín er núkleósíðbakritahemill (NRTI, *nucleoside reverse transcriptase inhibitor*) og núkleósíðhliðstæða 2'-deoxýcýtidíns. Emtrícítabín fosfórýlerast fyrir tilstilli frumuensíma í emtrícítabín þrífosfat. Emtrícítabín þrífosfat hamlar eftirmyndun HIV með innlimun inn í veiru DNA fyrir tilstilli HIV bakrita (RT) og stöðvar þannig lengingu DNA keðjunnar. Emtrícítabín er virkt gegn HIV-1, HIV-2 og HBV.

Tenófóvír alafenamíð er núkleótíðbakritahemill (NtRTI, *nucleotide reverse transcriptase inhibitor*) og fosfónamídat forlyf tenófóvírs (2'-deoxýadenósín mónófosfat hliðstæða). Tenófóvír alafenamíð berst inn í frumur og vegna aukins stöðugleika í umfrymi og virkjun innan frumna fyrir tilstilli vatnsrofs af völdum catépsíns A er tenófóvír alafenamíð virkara en tenófóvír tvísóproxíl við að hlaða tenófóvír inn í einkjarna blóðfrumur (PBMC, *peripheral blood mononuclear cells*) (svo sem eitilfrumur og aðrar HIV-markfrumur) og átfrumur. Tenófóvír innan frumna er síðan fosfórýlerað yfir í lyfjafræðilega virka umbrotsefnið tenófóvír tvífosfat. Tenófóvír tvífosfat hamlar eftirmyndun HIV með innlimun í veiru DNA fyrir tilstilli HIV bakrita og stöðvar þannig lengingu DNA keðjunnar. Tenófóvír er virkt gegn HIV-1, HIV-2 og HBV.

Veiruhamlandi virkni gegn veirum *in vitro*

Veiruhamlandi virkni biktegravírs voru metin gegn HIV-1 rannsóknarstofustofnum og stofnum einangruðum úr sjúklingum (clinical) í frumulínum eitilkímfrumna (lymphoblastoid cell lines), einkjarna blóðfrumum (PBMC), fyrsta stigs (primary) einkjörnungum/stórátfrumum og CD4+ T-eitilfrumum. Gildi 50% hrifstyrks (EC₅₀) biktegravírs voru á bilinu < 0,05 til 6,6 nM. Próteinaðlagður EC₉₅ fyrir biktegravír var 361 nM (0,162 µg/ml) fyrir villigerð HIV-1 veiru. Biktegravír sýndi veiruhamlandi virkni í frumurækt gegn HIV-1 flokkum (M, N og O), þ.m.t. undirgerðum A, B, C, D, E, F og G (EC₅₀ gildi voru á bilinu < 0,05 til 1,71 nM) og virkni gegn HIV-2 (EC₅₀ = 1,1 nM).

Veiruhamlandi virkni emtrícítabíns voru metin gegn HIV-1 rannsóknarstofustofnum og stofnum einangruðum úr sjúklingum í frumulínum eitilkímfrumna (lymphoblastoid cell lines), MAGI-CCR5 frumulínu og einkjarna blóðfrumum. EC₅₀ gildi emtrícítabíns voru á bilinu 0,0013 til 0,64 µM. Emtrícítabín sýndi veiruhamlandi virkni í frumurækt gagnvart HIV-1 greinum A, B, C, D, E, F og G (EC₅₀ gildi voru á bilinu 0,007 til 0,075 µM) og virkni gegn HIV-2 (EC₅₀ gildi voru á bilinu 0,007 til 1,5 µM.)

Veiruhamlandi virkni tenófóvír alafenamíðs voru metin gegn HIV-1 rannsóknarstofustofnum og stofnum einangruðum úr sjúklingum af undirgerð B og við klínískar aðstæður í frumulínum eitilkímfrumna, einkjarna blóðfrumum, einkyrningum/átfrumum og CD4+ T-eitilfrumum. EC₅₀ gildi tenófóvír alafenamíðs voru á bilinu 2,0 til 14,7 nM. Tenófóvír alafenamíð sýndi veiruhamlandi virkni í

frumurækt gagnvart öllum HIV-1 flokkum (M, N og O), m.a. undirgerðum A, B, C, D, E, F og G (EC₅₀ gildi voru á bilinu 0,10 til 12,0 nM) og virkni gegn HIV-2 (EC₅₀ gildi voru á bilinu 0,91 til 2,63 nM).

Ónæmi

In vitro

HIV-1 stofnar með minnkað næmi fyrir biktegravíri hafa verið valdir í frumuræktun. Í einu vali komu amínósýruskiptihvörf M50I og R263K fram og svipgerðarnæmi gagnvart biktegravír minnkaði 1,3-, 2,2- og 2,9-falt fyrir M50I, R263K og M50I + R263K, í sömu röð. Í öðru vali komu amínósýruskiptihvörf T66I og S153F fram og svipgerðarnæmi gagnvart biktegravír hliðraðist 0,4-, 1,9- og 0,5-falt fyrir T66I, S153F og T66I + S153F, í sömu röð.

HIV-1 stofnar með minnkað næmi fyrir emtrícítabíni hafa verið valdir í frumuræktun og verið með M184V/I stökkbreytingar í HIV-1 bakritum.

HIV-1 stofnar með minnkað næmi fyrir tenófóvíri alafenamíði hafa verið valdir í frumuræktun og verið með K65R stökkbreytingu í HIV-1 bakritum; auk þess hefur tímabundið orðið vart við K70E stökkbreytingu í HIV-1 bakritum. HIV-1 stofnar með K65R stökkbreytinguna eru með vægt skert næmi fyrir abacavíri, emtrícítabíni, tenófóvíri og lamívúdíni. *In vitro* valrannsóknir á lyfjaónæmi með tenófóvír alafenamíði hafa ekki sýnt fram á ónæmismyndun á háu stigi eftir langvarandi frumuræktun.

In vivo

Út viku 144 í tvíblinda fasanum eða eftir 96 vikur í opna framlengingarfasanum hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður (rannsóknir GS-US-380-1489 og GS-US-380-1490) var enginn sjúklingur í þýði lokaónæmisgreiningarinnar (n = 11 með upplýsingar), sem fékk Biktarvy og var með HIV-1 RNA $\geq$ 200 eintök/ml þegar veirufræðilegur meðferðarrestur var staðfestur eða þegar meðferð með rannsóknarlyfinu var hætt snemma, með HIV-1 arfgerðar- eða svipgerðarónæmi vegna meðferðarinnar fyrir biktegravíri, emtrícítabíni eða tenófóvír alafenamíði. Við upphaf rannsóknarinnar hafði einn sjúklingur sem ekki hafði fengið meðferð áður fyrirbyggjandi stökkbreytingar Q148H + G140S sem tengjast ónæmi fyrir INSTI og hafði HIV-1 RNA $<$ 50 eintök/ml í vikum 4 til 144. Áð auki höfðu 6 sjúklingar fyrirbyggjandi stökkbreytinguna T97A sem tengist ónæmi fyrir INSTI, allir höfðu HIV-1 RNA $<$ 50 eintök/ml í viku 144 eða í síðustu heimsókn.

Hjá veirufræðilega bældum sjúklingum (rannsóknir GS-US-380-1844 og GS-US-380-1878) var enginn sjúklingur í þýði lokaónæmisgreiningarinnar (n = 2), sem fékk Biktarvy og var með HIV-1 RNA $\geq$ 200 eintök/ml þegar veirufræðilegur meðferðarrestur var staðfestur í viku 48 eða þegar meðferð með rannsóknarlyfinu var hætt snemma, með HIV-1 arfgerðar- eða svipgerðarónæmi vegna meðferðarinnar fyrir biktegravíri, emtrícítabíni eða tenófóvír alafenamíði.

Krossónæmi

Næmi fyrir biktegravíri var prófað gegn 64 klínískum stofnum sem voru ónæmir fyrir INSTI (20 með stök skiptihvörf og 44 með 2 eða fleiri skiptihvörf). Þar af voru allir einfaldir og tvöfaldir stofnar stökkbrigða sem voru ekki með Q148H/K/R og 10 af þeim 24 stofnum með Q148H/K/R og skiptihvörf sem tengjast ónæmi fyrir INSTI til viðbótar með $\leq$ 2,5-falda skerðingu á næmi gegn biktegravíri; $>$ 2,5-föld skerðing á næmi fyrir biktegravíri kom fram í 14 af stofnunum 24 sem innihéldu G140A/C/S og Q148H/R/K skiptihvörf í integrasa. Þar af voru 9 af 14 stofnum með viðbótarstökkbreytingar á L74M, T97A eða E138A/K. Í annarri rannsókn voru svæðismiðuð stökkbrigði með G118R og T97A+G118R með 3,4- og 2,8-falda skerðingu á næmi fyrir biktegravíri, í sömu röð. Ekki hefur enn verið sýnt fram á mikilvægi þessara upplýsinga um *in vitro* krossónæmi við klíníska notkun.

Biktegravír sýndi fram á samsvarandi veiruhamlandi virkni gegn 5 HIV-1 klónuðum stökkbrigðum sem eru ónæm fyrir bakritahemli sem er ekki núklesið (NNRTI), 3 HIV-1 klónuðum stökkbrigðum sem eru ónæm fyrir NRTI og 4 HIV-1 klónuðum stökkbrigðum sem eru ónæm fyrir prótasahemlum (PI) samanborið við villigerðina.

Veirur með M184V/I skiptihvarfið sem voru ónæmar fyrir emtrícítabíni höfðu krossónæmi fyrir lamívúdíni, en viðhéldu næmi sínu fyrir dídanósíni, stavúdíni, tenófóvíri og zídóvúdíni.

K65R og K70E stökkbreytingarnar valda skertu næmi fyrir abacavíri, dídanósíni, lamívúdíni, emtrícítabíni og tenófóvíri, en viðhéldu næmi sínu fyrir zídóvúdíni. HIV-1 með fjölnúkleósíðaónæmi og tvöfalda innsetningu T69S stökkbreytingar eða með Q151M stökkbreytingaflóka, þ.m.t. K65R, sýndi skert næmi fyrir tenófóvír alafenamíði.

Klínískar upplýsingar

Verkun og öryggi Biktarvy hjá HIV-1 sýktum fullorðnum einstaklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður byggir á 48 vikna og 144 vikna gögnum úr tveimur slembiröðuðum, tvíblindum rannsóknum með virkum samanburði, GS-US-380-1489 (n = 629) og GS-US-380-1490 (n = 645). Ennfremur eru viðbótarupplýsingar um verkun og öryggi fyrirbyggjandi hjá fullorðnum sem fengu opna meðferð með Biktarvy í 96 vikur til viðbótar eftir viku 144 í valkvæðum framlengingarfasa þessara rannsókna (n = 1.025).

Verkun og öryggi Biktarvy hjá veirufræðilega bældum HIV-1 sýktum fullorðnum einstaklingum byggja á 48 vikna gögnum úr slembiraðaðri, tvíblindri rannsókn með virkum samanburði, GS-US-380-1844 (n = 563) og slembiraðaðri, opinni rannsókn með virkum samanburði, GS-US-380-1878 (n = 577).

HIV-1 sýktir sjúklingar sem ekki hafa fengið meðferð áður

Í rannsókn GS-US-380-1489 var sjúklingum slembiraðað í hlutfallinu 1:1 til að fá annaðhvort biktegravír/emtrícítabín/tenófóvír alafenamíð (B/F/TAF) (n = 314) eða abacavír/dólútegravír/lamívúdín (600/50/300 mg) (n = 315) einu sinni á dag. Í rannsókn GS-US-380-1490 var sjúklingum slembiraðað í hlutfallinu 1:1 til að fá annaðhvort B/F/TAF (n = 320) eða dólútegravír + emtrícítabín/tenófóvír alafenamíð (50+200/25 mg) (n = 325) einu sinni á dag.

Í rannsóknum GS-US-380-1489 og GS-US-380-1490 var meðalaldurinn 35 ár (á bilinu 18-77), 89% voru karlkyns, 58% voru hvítir, 33% voru svartir og 3% voru Asíubúar. Tuttugu og fjögur prósent (24%) sjúklinga voru skráðir af spænskum/suður-amerískum uppruna. Algengi mismunandi undirflokka var sambærilegt í öllum þremur meðferðarhópunum, undirflokkur B var ríkjandi í báðum hópunum en 11% voru undirflokkar sem ekki voru af B-gerð. Meðalgildi HIV-1 RNA í plasma í upphafi var 4,4 log₁₀ eintök/ml (á bilinu 1,3-6,6). Meðalgildi CD4⁺ frumutalningar í upphafi var 460 frumur/mm³ (á bilinu 0-1.636) og 11% voru með CD4⁺ frumutalningu sem var lægri en 200 frumur/mm³. Áttján prósent sjúklinga voru með veirumagn í upphafi sem var meira en 100.000 eintök/ml. Í báðum rannsóknunum var sjúklingum skipt eftir HIV-1 RNA í upphafi (færri en eða jafnt og 100.000 eintök/ml, fleiri en 100.000 eintök/ml til færri en eða jafnt og 400.000 eintök/ml eða fleiri en 400.000 eintök/ml), eftir CD4⁺ frumutalningu (færri en 50 frumur/μl, 50-199 frumur/μl eða fleiri en eða jafnt og 200 frumur/μl) og eftir svæðum (BNA eða utan BNA).

Niðurstöður meðferðar úr rannsóknum GS-US-380-1489 og GS-US-380-1490 í vikum 48 og 144 koma fram í töflu 3.

Tafla 3: Samansafnaðar veirufræðilegar niðurstöður rannsókna GS-US-380-1489 og GS-US-380-1490 í vikum 48^a og 144^b

	Vika 48			Vika 144		
	B/F/TAF (n = 634) ^c	ABC/DTG/ 3TC (n = 315) ^d	DTG + F/TAF (n = 325) ^e	B/F/TAF (n = 634) ^c	ABC/DTG/ 3TC (n = 315) ^d	DTG + F/TAF (n = 325) ^e
HIV-1 RNA < 50 eintök/ml	91%	93%	93%	82%	84%	84%
Meðferðarmunur (95% öryggisbil) B/F/TAF samanborið við samanburðarlyf	-	-2,1% (-5,9% til 1,6%)	-1,9% (-5,6% til 1,8%)	-	-2,7% (-7,8 til 2,4%)	-1,9% (-7,0% til 3,1%)
HIV-1 RNA ≥ 50 eintök/ml^f	3%	3%	1%	3%	3%	3%
Engar veirufræðilegar upplýsingar í viku 48 eða 144	6%	4%	6%	16%	13%	13%
Hætt að nota rannsóknarlyf vegna aukaverkunar eða dauða ^g	< 1%	1%	1%	2%	2%	3%
Hætt að nota rannsóknarlyf af öðrum ástæðum og síðasta fyrirbyggjandi HIV-1 RNA < 50 eintök/ml ^h	4%	3%	4%	13%	11%	9%
Upplýsingar vantar fyrir tímabilið en rannsóknarlyfið notað	2%	<1%	1%	1%	<1%	1%
Hlutfall (%) sjúklinga með HIV-1 RNA < 50 eintök/ml eftir undirflokki						
Veirumagn í upphafi ≤ 100.000 eintök/ml	92%	94%	93%	82%	86%	84%
> 100.000 eintök/ml	87%	90%	94%	79%	74%	83%
CD4+ frumutalning í upphafi						
< 200 frumur/mm ³	90%	81%	100%	80%	69%	91%
≥ 200 frumur/mm ³	91%	94%	92%	82%	86%	83%
HIV-1 RNA < 20 eintök/ml	85%	87%	87%	78%	82%	79%

ABC = abacavír DTG = dólútegravír 3TC = lamívúdín F/TAF = emtrícítabín/tenófóvír alafenamíð

a Tímabilið vika 48 er frá degi 295 til 378 (að þeim meðtöldum).

b Tímabilið vika 144 er frá degi 967 til 1050 (að þeim meðtöldum).

c Samansafnaðar niðurstöður rannsókna GS-US-380-1489 (n = 314) og GS-US-380-1490 (n = 320).

d Rannsókn GS-US-380-1489.

e Rannsókn GS-US-380-1490.

f Að meðtöldum sjúklingum með ≥ 50 eintök/ml í viku 48 eða 144; sjúklingum sem hættu meðferð snemma vegna lítillar eða engrar verkunar (n = 0); sjúklingum sem hættu meðferð af öðrum ástæðum en vegna aukaverkunar, dauða eða lítillar eða engrar verkunar (B/F/TAF n = 12 og 15; ABC/DTG/3TC n = 2 og 7; DTG+F/TAF n = 3 og 6 í vikum 48 og 144, í sömu röð) og sem voru með veirugildi ≥ 50 eintök/ml þegar meðferð var hætt.

g Að meðtöldum sjúklingum sem hættu meðferð vegna aukaverkunar eða dauða á hvaða tímapunkti sem er frá degi 1 og út tímabilið ef engar veirufræðilegar upplýsingar lágu fyrir um meðferð á þessu tiltekna tímabili.

h Að meðtöldum sjúklingum sem hættu meðferð af öðrum ástæðum en vegna aukaverkunar, dauða eða lítillar eða engrar verkunar, t.d. drógu til baka samþykki, mættu ekki í eftirfylgni, o.s.frv.

B/F/TAF var ekki lakara (non-inferior) til að ná fram HIV-1 RNA < 50 eintök/ml bæði í viku 48 og 144 samanborið við abacavír/dólútegravír/lamívúdín og við dólútegravír + emtrícítabín/tenófóvír alafenamíð, í sömu röð. Meðferðarniðurstöður milli meðferðarhópa voru svipaðar milli undirhópa eftir aldri, kyni, kynþáttum, veirumagni í upphafi, CD4+ frumutalningu í upphafi og svæðum.

Í rannsóknum GS-US-380-1489 og GS-US-380-1490 reyndist meðalgildi aukningar CD4+ frumutalningar frá upphafi til viku 144 vera 288, 317 og 289 frumur/mm³ í samansöfnuðu hópunum sem fengu B/F/TAF, abacavír/dólútegravír/lamívúdín og dólútegravír + emtrícítabín/tenófóvír alafenamíð, í sömu röð.

Í valkvæðum 96 vikna opnum framlengingarfasa rannsókna GS-US-380-1489 og GS-US-380-1490 náðist hátt hlutfall veirubælingar sem var viðhaldið.

HIV-1 sýktir, veirufræðilega bældir sjúklingar

Í rannsókn GS-US-380-1844 voru verkun og öryggi þess að skipta úr meðferð með dólútegravíri + abacavíri/lamívúdíni eða abacavíri/dólútegravíri/lamívúdíni yfir í B/F/TAF metin í slembiraðaðri, tvíblindri rannsókn hjá veirufræðilega bældum (HIV-1 RNA < 50 eintök/ml) HIV-1 sýktum fullorðnum einstaklingum (n = 563). Sjúklingar verða að hafa hlotið stöðuga bælingu (HIV-1 RNA < 50 eintök/ml) með samanburðarmeðferð í a.m.k. 3 mánuði áður en þátttaka hófst í rannsókninni. Sjúklingum var slembiraðað í hlutfallinu 1:1 annaðhvort til að skipta yfir í B/F/TAF við upphaf (n = 282) eða halda áfram sömu andretróveirumeðferðaráætlun og þeir voru á fyrir upphaf rannsóknar (n = 281). Meðalaldur sjúklinga var 45 ár (á bilinu 20-71), 89% voru karlkyns, 73% voru hvítir og 22% voru svartir. Sautján prósent (17%) sjúklinga voru skráðir af spænskum/suður-amerískum uppruna. Algengi mismunandi HIV-1 undirflokka var sambærilegt í öllum meðferðarhópunum, undirflokkur B var ríkjandi í báðum hópunum en 5% voru undirflokkar sem ekki voru af B-gerð. Meðalgildi CD4+ frumutalningar í upphafi var 723 frumur/mm³ (á bilinu 124-2.444).

Í rannsókn GS-US-380-1878 voru verkun og öryggi þess að skipta úr meðferð með annaðhvort abacavíri/lamívúdíni eða emtrícítabíni/tenófóvír tvísóproxíl fúmarati (200/300 mg) auk atazanavírs eða darúnavírs (örvað annaðhvort með kóbísistati eða rítónavíri) yfir í B/F/TAF metin í slembiraðaðri, opinni rannsókn hjá veirufræðilega bældum HIV-1 sýktum fullorðnum einstaklingum (n = 577). Sjúklingar verða að hafa hlotið stöðuga bælingu með samanburðarmeðferð í a.m.k. 6 mánuði og mega ekki hafa fengið meðferð áður með einhverri tegund INSTI. Sjúklingum var slembiraðað í hlutfallinu 1:1 annaðhvort til að skipta yfir í B/F/TAF (n = 290) eða halda áfram sömu andretróveirumeðferðaráætlun og þeir voru á fyrir upphaf rannsóknar (n = 287). Meðalaldur sjúklinga var 46 ár (á bilinu 20-79), 83% voru karlkyns, 66% voru hvítir og 26% voru svartir. Nítján prósent (19%) sjúklinga voru skráðir af spænskum/suður-amerískum uppruna. Í upphafi var meðalgildi CD4+ frumutalningar 663 frumur/mm³ (á bilinu 62-2.582). Algengi mismunandi undirflokka var sambærilegt í öllum meðferðarhópunum, undirflokkur B var ríkjandi í báðum hópunum en 11% voru undirflokkar sem ekki voru af B-gerð. Sjúklingum var skipt eftir fyrri meðferðaráætlun. Við skimun fengu 15% sjúklinga abacavír/lamívúdín auk atazanavírs eða darúnavírs (örvað með annaðhvort kóbísistati eða rítónavíri) og 85% sjúklinga fengu emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl fúmarat auk atazanavírs eða darúnavírs (örvað með annaðhvort kóbísistati eða rítónavíri).

Niðurstöður meðferðar úr rannsóknum GS-US-380-1844 og GS-US-380-1878 á 48 vikna tímabili koma fram í töflu 4.

Tafla 4: Veirufræðilegar niðurstöður úr rannsóknum GS-US-380-1844 og GS-US-380-1878 í viku 48^a

	Rannsókn GS-US-380-1844		Rannsókn GS-US-380-1878	
	B/F/TAF (n = 282)	ABC/DTG/ 3TC (n = 281)	B/F/TAF (n = 290)	Meðferðaráætlun í upphafi byggð á atazanavíri eða darúnavíri (n = 287)
HIV-1 RNA < 50 eintök/ml	94%	95%	92%	89%
Meðferðarmunur (95% öryggisbil)	-1,4% (-5,5% til 2,6%)		3,2% (-1,6% til 8,2%)	
HIV-1 RNA ≥ 50 eintök/ml^b	1%	< 1%	2%	2%
Meðferðarmunur (95% öryggisbil)	0,7% (-1,0% til 2,8%)		0,0% (-2,5% til 2,5%)	
Engar veirufræðilegar upplýsingar í viku 48	5%	5%	6%	9%
Hætt að nota rannsóknarlyf vegna aukaverkunar eða dauða og síðasta fyrirbyggjandi HIV-1 RNA < 50 eintök/ml	2%	1%	1%	1%
Hætt að nota rannsóknarlyf af öðrum ástæðum og síðasta fyrirbyggjandi HIV-1 RNA < 50 eintök/ml ^c	2%	3%	3%	7%
Upplýsingar vantar fyrir tímabilið en rannsóknarlyfið notað	2%	1%	2%	2%

ABC = abacavír ATV = atazanavír DRV = darúnavír DTG = dólútegravír 3TC = lamívúdín

a Tímabilið vika 48 er frá degi 295 til 378 (að þeim meðtöldum).

b Að meðtöldum sjúklingum með ≥ 50 eintök/ml í viku 48; sjúklingum sem hættu meðferð snemma vegna lítillar eða enngar verkunar; sjúklingum sem hættu meðferð af öðrum ástæðum en vegna lítillar eða enngar verkunar og sem voru með veirugildi ≥ 50 eintök/ml þegar meðferð var hætt.

c Að meðtöldum sjúklingum sem hættu meðferð af öðrum ástæðum en vegna aukaverkunar, dauða eða lítillar eða enngar verkunar, t.d. drögu til baka samþykki, mættu ekki í eftirfylgni, o.s.frv.

B/F/TAF var ekki lakara (non-inferior) samanburðarlyfinu í báðum rannsóknum. Niðurstöður meðferðar á milli meðferðarhópa voru svipaðar milli undirhópa eftir aldri, kyni, kynþáttum og svæðum.

Í viku 48 reyndist meðalbreytingin frá upphafsgildi á fjölda CD4⁺ frumna vera -31 fruma/mm³ hjá sjúklingum sem skiptu yfir í B/F/TAF og 4 frumur/mm³ hjá sjúklingum sem héldu áfram á abacavíri/dólútegravíri/lamívúdín í GS-US-380-1844. Í viku 48 reyndist meðalbreytingin frá upphafsgildi á fjölda CD4⁺ frumna vera 25 frumur/mm³ hjá sjúklingum sem skiptu yfir í B/F/TAF og 0 frumur/mm³ hjá sjúklingum sem héldu áfram sömu meðferðaráætlun og þeir voru á fyrir upphaf rannsóknar í GS-US-380-1878.

Sjúklingar sem eru samhliða sýktir af HIV og HBV

Fjöldi sjúklinga sem eru samhliða sýktir af HIV og HBV og eru meðhöndlaðir með B/F/TAF er takmarkaður. Í rannsókn GS-US-380-1490 var 8 sjúklingum sem voru samhliða sýktir af HIV/HBV í upphafi slembiraðað til að fá B/F/TAF. Í viku 48 voru 7 sjúklingar HBV-bældir (HBV DNA < 29 a.e./ml) og höfðu HIV-1 RNA < 50 eintök/ml. Hjá einum sjúklingi vantaði HBV DNA gögn í viku 48. Í viku 144 voru 5 sjúklingar HBV-bældir og höfðu HIV-1 RNA < 50 eintök/ml. Hjá þremur sjúklingum vantaði gögn um HBV DNA í viku 144 (engin gögn eru til um einn sjúkling eftir viku 48 og annan eftir viku 72 og engin gögn eru til um einn eftir viku 120).

Í viku 48 í rannsókn GS-US-380-1878 héldu 100% (8/8) sjúklinganna sem voru samhliða sýktir af HIV/HBV í upphafi í arminum sem fékk B/F/TAF, HBV DNA < 29 a.e./ml (vantar = útilokað frá greiningu) og HIV RNA < 50 eintök/ml.

Meðganga

Í rannsókn GS-US-380-5310 voru lyfjahvörf, verkun og öryggi B/F/TAF einu sinni á dag metin í opinni klínískri rannsókn hjá veirufraðilega bældum fullorðnum á meðgöngu með HIV-1 frá öðrum eða þriðja þriðjungi meðgöngu þar til eftir fæðingu (n = 33). Allir 32 fullorðnir þátttakendur sem luku þátttöku í rannsókninni viðhéldu veirufraðilegri bælingu á meðgöngu, í fæðingu og yfir viku 18 eftir fæðingu. Miðgildi (Q1, Q3) CD4+ frumutalningar í upphafi var 558 (409, 720) frumur/μl og miðgildi (Q1, Q3) breytingar CD4+ frumutalningar frá upphafi til viku 12 eftir fæðingu var 159 (27, 296) frumur/μl. Allir 29 nýburarnir voru með neikvæðar eða ekki mælanlegar HIV-1 PCR niðurstöður við fæðingu og/eða 4 til 8 vikna aldur.

Börn

Í rannsókn GS-US-380-1474 var lagt mat á lyfjahvörf, öryggi og verkun B/F/TAF hjá veirufraðilega bældum börnum og unglingum með HIV á aldrinum 12 til < 18 ára (≥ 35 kg) (n = 50), 6 til < 12 ára (≥ 25 kg) (n = 50) og ≥ 2 ára (≥ 14 til < 25 kg) (n = 22).

Hópur 1: Veirufraðilega bældir unglingar (n = 50; 12 til < 18 ára; ≥ 35 kg)

Meðalaldur sjúklinga í hópi 1 var 14 ár (á bilinu 12 til 17) og meðalþyngd við upphaf 51,7 kg (á bilinu 35 til 123), 64% voru stúlkur, 27% voru asískir og 65% voru svartir. Við upphaf var miðgildi fjölda CD4+ frumna 750 frumur/mm³ (á bilinu 337 til 1.207) og miðgildi CD4+% var 33% (á bilinu 19% til 45%).

Eftir að hafa skipt yfir í B/F/TAF voru 98% (49/50) sjúklinga í hópi 1 áfram bældir (HIV-1 RNA < 50 eintök/ml) í viku 48. Meðalbreyting frá upphafsgildi á fjölda CD4+ frumna í viku 48 var -22 frumur/mm³. Tveir af 50 þátttakendum uppfylltu skilyrði fyrir þátttöku í ónæmisgreiningu í viku 48. Ekkert ónæmi gegn B/F/TAF greindist út viku 48.

Hópur 2: Veirufraðilega bæld börn (n = 50; 6 til < 12 ára; ≥ 25 kg)

Meðalaldur sjúklinga í hópi 2 var 10 ár (á bilinu 6 til 11) og meðalþyngd við upphaf 31,9 kg (á bilinu 25 til 69), 54% voru stúlkur, 22% voru asískir og 72% voru svartir. Við upphaf var miðgildi fjölda CD4+ frumna 898 frumur/mm³ (á bilinu 390 til 1.991) og miðgildi CD4+% var 37% (á bilinu 19% til 53%).

Eftir að hafa skipt yfir í B/F/TAF voru 98% (49/50) sjúklinga í hópi 2 áfram bældir (HIV-1 RNA < 50 eintök/ml) í viku 48. Meðalbreyting frá upphafsgildi á fjölda CD4+ frumna í viku 48 var -40 frumur/mm³. Enginn sjúklingur var gjaldgengur í ónæmisgreiningu í viku 48.

Hópur 3: Veirufraðilega bæld börn (n = 22; ≥ 2 ára; ≥ 14 kg til < 25 kg)

Meðalaldur sjúklinga í hópi 3 var 5 ár (á bilinu 3 til 9) og meðalþyngd við upphaf 18,8 kg (á bilinu 14 til 24), 50% voru stúlkur, 23% voru asískir og 73% voru svartir. Við upphaf var miðgildi fjölda CD4+ frumna 962 frumur/mm³ (á bilinu 365 til 1.986) og miðgildi CD4+% var 32% (á bilinu 24% til 46%).

Eftir að hafa skipt yfir í B/F/TAF voru 91% (20/22) sjúklinga í hópi 3 áfram bældir (HIV-1 RNA < 50 eintök/ml) í viku 24. Meðalbreyting frá upphafsgildi á fjölda CD4+ frumna í viku 24 var -126 frumur/mm³ og meðalbreyting á CD4+% frá upphafsgildi fram að viku 24 var 0,2% (á bilinu -7,7% til 7,5%). Enginn sjúklingur var gjaldgengur í ónæmisgreiningu í viku 24.

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Biktarvy hjá einum eða fleiri undirhópum barna við meðferð við HIV-1 sýkingu hjá mönnum (sjá kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Biktegravír frásogast eftir inntöku og hámarksþéttni í plasma kemur fram 2-4 klst. eftir gjöf B/F/TAF. Miðað við fastandi aðstæður, leiddi gjöf á B/F/TAF með máltíð með miðlungsmikilli fitu (~600 kkal,

27% fita) eða mikilli fitu (~800 kkal, 50% fita) til hækkunar á AUC biktegravírs (24%). Þessi litla breyting er ekki talin klínískt mikilvæg og gefa má B/F/TAF með eða án matar.

Eftir inntöku B/F/TAF með eða án matar hjá HIV-1 sýktum fullorðnum einstaklingum, var meðalgildi lyfjahvarfabreyta (CV%) biktegravírs eftir endurtekna skammta $C_{\max} = 6,15 \mu\text{g/ml}$ (22,9%), $AUC_{\tau} = 102 \mu\text{g}\cdot\text{klst./ml}$ (26,9%) og $C_{\text{trough}} = 2,61 \mu\text{g/ml}$ (35,2%).

Emtrícítabín frásogast hratt og í miklum mæli eftir inntöku og næst hámarksplasmaþéttni 1,5-2 klst. eftir gjöf B/F/TAF. Meðalnýting emtrícítabíns í 200 mg hörðum hylkjum var 93%. Altæk útsetning emtrícítabíns var óbreytt þegar emtrícítabín var gefið með mat og gefa má B/F/TAF með eða án matar.

Eftir inntöku B/F/TAF með eða án matar hjá HIV-1 sýktum fullorðnum einstaklingum, var meðalgildi lyfjahvarfabreyta (CV%) biktegravírs eftir endurtekna skammta $C_{\max} = 2,13 \mu\text{g/ml}$ (34,7%), $AUC_{\tau} = 12,3 \mu\text{g}\cdot\text{klst./ml}$ (29,2%) og $C_{\text{trough}} = 0,096 \mu\text{g/ml}$ (37,4%).

Tenófóvír alafenamíð frásogast hratt eftir inntöku og hámarksþéttni í plasma kemur fram 0,5-2,0 klst. eftir gjöf B/F/TAF. Miðað við fastandi aðstæður, leiddi gjöf tenófóvír alafenamíðs með máltíð með miðlungsmikilli fitu (~600 kkal, 27% fita) eða mikilli fitu (~800 kkal, 50% fita) til hækkunar á AUC_{last} um 48% og 63%, í sömu röð. Þessar litlu breytingar eru ekki taldar klínískt mikilvægar og gefa má B/F/TAF með eða án matar.

Eftir inntöku B/F/TAF með eða án matar hjá HIV-1 sýktum fullorðnum einstaklingum, var meðalgildi lyfjahvarfabreyta (CV%) tenófóvír alafenamíðs $C_{\max} = 0,121 \mu\text{g/ml}$ (15,4%) og $AUC_{\tau} = 0,142 \mu\text{g}\cdot\text{klst./ml}$ (17,3%).

Dreifing

Binding biktegravírs *in vitro* við plasmaprótein manna var > 99% (frír hluti (free fraction) ~0,25%). *In vitro* hlutfall lyfjaþéttni í blóði miðað við plasma fyrir biktegravír var 0,64.

Binding emtrícítabíns *in vitro* við plasmaprótein manna var < 4% og óháð þéttni sem var hærri en 0,02 til 200 $\mu\text{g/ml}$. Við hámarksþéttni í plasma var meðalhlutfall þéttni emtrícítabíns í plasma miðað við blóð ~ 1,0 og meðalhlutfall þéttni emtrícítabíns í sæði miðað við plasma var ~ 4,0.

Binding tenófóvírs *in vitro* við plasmaprótein manna er < 0,7% og óháð þéttni á bilinu 0,01-25 $\mu\text{g/ml}$. Binding tenófóvír alafenamíðs *ex vivo* við plasmaprótein manna í sýnum sem safnað var í klínískum rannsóknum var 80%.

Umbrot

Umbrot er helsta úthreinsunarleið biktegravírs hjá mönnum. *In vitro* rannsóknir á svipgerðum sýndu að biktegravír er að stærstum hluta umbrotið af CYP3A og UGT1A1. Eftir stakan skammt af [^{14}C]-biktegravíri til inntöku, innihélt ~ 60% af skammtinum í hægðum óbreytt lyf, desflúór-hýdroxý-BIC-systein-samtengingu og önnur minniháttar oxandi umbrotsefni. Þrjátíu og fimm prósent af skammtinum kom fram í þvagi og samanstóð einkum af glúkúróníði frá biktegravíri og öðrum minniháttar oxandi umbrotsefnum og II. stigs samtengingum þeirra. Úthreinsun óbreytts lyfs um nýru var í lágmarki.

Í kjölfar lyfjagjafar [^{14}C]-emtrícítabíns kom skammturinn af emtrícítabíni allur fram í þvagi (~86%) og hægðum (~ 14%). Þrettán prósent af skammtinum komu fram í þvagi sem þrjú meint umbrotsefni. Umbrot emtrícítabíns fela meðal annars í sér oxun thíólhlutans sem gefur af sér 3'-súlfoxíð díastereómera (~ 9% skammtsins) og tengingu við glúkúrónsýru sem gefur af sér 2'-O-glúkúróníð (~ 4% skammtsins). Ekki var hægt að bera kennsl á nein önnur umbrotsefni.

Umbrot eru meginleið brotthvarfs tenófóvír alafenamíðs hjá mönnum og nemur > 80% af skammti til inntöku. *In vitro* rannsóknir hafa sýnt að tenófóvír alafenamíð umbrotnar í tenófóvír (megin umbrotsefni) fyrir tilstilli catepsíns A í einkjarna blóðfrumum (svo sem eitilfrumum og öðrum

HIV-markfrumum) og átfrumum; og fyrir tilstilli karboxýlesterasa-1 í lifrarfrumum. *In vivo* er tenófóvír alafenamíð vatnsrofið innan frumna til þess að mynda tenófóvír (megin umbrotsefni) sem er fosfórýlerað í virka umbrotsefnið tenófóvír tvífosfat. Í klínískum rannsóknum á mönnum olli 25 mg skammtur til inntöku af tenófóvír alafenamíði > 4-falt hærri þétni tenófóvír tvífosfats í einkjarna blóðfrumum og > 90% lægri þétni tenófóvírs í plasma en við 245 mg skammt til inntöku af tenófóvír tvísóproxíli.

Brotthvarf

Brotthvarf biktegravírs fer að mestu leyti fram með umbrotum í lifur. Útskilnaður óbreytts biktegravírs um nýru er aukaleið (~1% af skammti). Helmingunartími biktegravírs í plasma var 17,3 klst.

Emtrícítabín skilst að mestu leyti út um nýru, bæði með gauklasíun og virkri pípluseytingu. Helmingunartími emtrícítabíns í plasma var u.þ.b. 10 klst.

Tenófóvír alafenamíð hverfur að mestu leyti brott í kjölfar umbrots yfir í tenófóvír. Tenófóvír alafenamíð og tenófóvír hafa miðgildi helmingunartíma í plasma sem nemur 0,51 og 32,37 klst., í sömu röð. Tenófóvír hverfur brott úr líkamanum um nýru, bæði með gauklasíun og virkri pípluseytingu. Útskilnaður óbreytts tenófóvír alafenamíðs er aukaleið og hverfur minna en 1% af skammtinum burt með þvagi.

Línulegt samband

Lyfjahlvörf biktegravírs eftir endurtekna skammta eru skammtaháð á skammtabilinu 25 til 100 mg. Lyfjahlvörf emtrícítabíns eftir endurtekna skammta eru skammtaháð á skammtabilinu 25 til 200 mg. Útsetning tenófóvír alafenamíðs er skammtaháð á skammtabilinu 8 til 125 mg.

Aðrir sérstakir sjúklingahópar

Skert lifrarstarfsemi

Klínískt marktækar breytingar á lyfjahlvörfum biktegravírs komu ekki fram hjá einstaklingum með miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi. Lyfjahlvörf emtrícítabíns hafa ekki verið rannsökuð hjá einstaklingum með skerta lifrarstarfsemi; hins vegar umbrotnar emtrícítabín ekki verulega fyrir tilstilli lifrarsíma svo skert lifrarstarfsemi ætti ekki að hafa mikil áhrif. Ekki varð vart við klínískt marktækar breytingar á lyfjahlvörfum tenófóvír alafenamíðs eða umbrotsefnis þess tenófóvírs hjá einstaklingum með vægt, miðlungs eða alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

Skert nýrnastarfsemi:

Alvarlega skert nýrnastarfsemi (áætluð kreatínínúthreinsun ≥ 15 og < 30 ml/ mínútu)

Ekki varð vart við neinn klínískt marktækan mun á lyfjahlvörfum biktegravírs, tenófóvír alafenamíðs eða tenófóvírs hjá heilbrigðum einstaklingum og hjá einstaklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (áætlað CrCl ≥ 15 ml/mín. og < 30 ml/mín.) í 1. stigs rannsóknum. Í sérstakri 1. stigs rannsókn á emtrícítabíni einu sér var meðalgildi altækrar útsetningar fyrir emtrícítabíni hærra hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (CrCl < 30 ml/mín.) ($33,7 \mu\text{g}\cdot\text{klst.}/\text{ml}$) en hjá einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi ($11,8 \mu\text{g}\cdot\text{klst.}/\text{ml}$). Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi Biktarvy hjá einstaklingum með áætlaða kreatínínúthreinsun ≥ 15 ml/mín. og < 30 ml/mín.

Nýrnasjúkdómur á lokastigi (áætluð kreatínínúthreinsun < 15 ml/mín.)

Útsetning fyrir emtrícítabíni og tenófóvíri hjá 12 sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi (áætluð CrCl < 15 ml/mín.) sem voru í langvinnri blóðskilun og fengu emtrícítabín + tenófóvír alafenamíð ásamt elvitegravíri + kóbísistati sem samsetta töflu með föstum skammti í rannsókn GS-US-292-1825 var marktækt hærri en hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Enginn klínískt marktækur munur kom fram á lyfjahlvörfum tenófóvír alafenamíðs hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem voru í langvinnri blóðskilun samanborið við þá sem höfðu eðlilega nýrnastarfsemi. Í framlengingarfasa rannsóknar GS-US-292-1825 kom lægri lágmarkspéttni (C_{trough}) fyrir biktegravír fram hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem fengu Biktarvy samanborið við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi, en þessi munur var ekki talinn klínískt mikilvægur. Engar

viðbótaraukaverkanir komu fram í rannsókninni hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem voru í langvinnri blóðskilun (sjá kafla 4.8).

Engar upplýsingar liggja fyrir um lyfjahvörf biktegravírs, emtrícítabíns eða tenófóvír alafenamíðs hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi (áætlað CrCl < 15 ml/mín.) sem ekki eru í langvinnri blóðskilun. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi Biktarvy hjá þessum sjúklingum.

Aldur, kyn og kynþáttur

Lyfjahvörf biktegravírs, emtrícítabíns og tenófóvírs hafa ekki verið fyllilega metin hjá öldruðum (≥ 65 ára). Þýðisgreiningar með samansöfnuðum lyfjahvarfaupplýsingum úr rannsóknum á fullorðnum einstaklingum sýndu ekki fram á neinn klínískt marktækan mun á útsetningu fyrir biktegravíri, emtrícítabíni eða tenófóvír alafenamíði vegna aldurs, kyns eða kynþátta.

Börn

Meðalgildi C_{max} fyrir biktegravír og útsetning fyrir emtrícítabíni og tenófóvír alafenamíði (AUC og/eða C_{max}) sem náðist hjá 50 börnum á aldrinum 6 til < 12 ára (≥ 25 kg) sem fengu 50 mg/200 mg/25 mg skammtinn af B/F/TAF og hjá 22 börnum ≥ 2 ára (≥ 14 til < 25 kg) sem fengu 30 mg/120 mg/15 mg skammtinn af B/F/TAF í rannsókn GS-US-380-1474 var yfirleitt meiri en útsetning hjá fullorðnum. Útsetning fyrir biktegravíri, emtrícítabíni, tenófóvír alafenamíði og tenófóvíri hjá börnum, unglingum og fullorðnum er sýnd í töflu 5.

Tafla 5: Útsetning fyrir biktegravíri, emtrícítabíni, tenófóvír alafenamíði og tenófóvíri hjá börnum, unglingum og fullorðnum

	Börn á aldrinum ≥ 2 ára ≥ 14 til < 25 kg ^a	Börn á aldrinum 6 til < 12 ára ≥ 25 kg ^a	Unglingar á aldrinum 12 til < 18 ára ≥ 35 kg ^a	Fullorðnir ^b
	B/F/TAF (30 mg/120 mg/15 mg)	B/F/TAF (50 mg/200 mg/25 mg)		
	n = 12	n = 25	n = 24	n = 77
BIC				
AUC _{tau} (ng•klst./ml)	108.364,5 (22,9)	121.034,2 (36,4)	109.668,1 (30,6)	94.227,1 (34,7)
C _{max} (ng/ml)	10.040,0 (19,9)	10.988,8 (28,3)	8.087,1 (29,9)	6.801,6 (30,1)
C _{tau} (ng/ml)	1.924,5 (78,3) ^c	2.366,6 (78,8) ^d	2.327,4 (48,6)	2.256,7 (47,3) ^g
FTC				
AUC _{tau} (ng•klst./ml)	14.991,2 (21,9)	17.565,1 (36,9)	13.579,1 (21,7)	12.293,6 (29,2)
C _{max} (ng/ml)	3.849,2 (34,7)	3.888,4 (31,0)	2.689,2 (34,0)	2.127,0 (34,7)
C _{tau} (ng/ml)	210,3 (242,9) ^c	226,7 (322,8) ^d	64,4 (25,0)	96,0 (37,4) ^h
TAF				
AUC _{tau} (ng•klst./ml)	305,4 (42,6)	434,5 (94,9) ^e	347,9 (113,2) ^f	229,3 (63,0)
C _{max} (ng/ml)	413,8 (31,0)	581,8 (99,9) ^d	333,9 (110,6)	276,5 (62,4)
C _{tau} (ng/ml)	Á ekki við	Á ekki við	Á ekki við	Á ekki við
TFV				
AUC _{tau} (ng•klst./ml)	326,6 (23,8)	427,7 (28,5)	333,5 (31,5)	292,6 (27,4) ⁱ
C _{max} (ng/ml)	21,9 (29,2)	35,5 (89,0)	24,0 (64,2)	15,2 (26,1) ⁱ
C _{tau} (ng/ml)	10,3 (30,5) ^c	14,0 (30,2) ^d	11,1 (32,4)	10,6 (28,5) ⁱ

BIC = biktegravír; FTC = emtrícítabín; TAF = tenófóvír alafenamíð fúmarat; TFV = tenófóvír; %CV = frávikshlutfall

Upplýsingar eru settar fram sem meðalgildi (%CV).

- a Ítarlegar upplýsingar um lyfjahvörf úr rannsókn GS-US-380-1474
- b Ítarlegar upplýsingar um lyfjahvörf úr rannsóknum GS-US-380-1489, GS-US-380-1490, GS-US-380-1844, GS-US-380-1878 fyrir lyfjahvörf við útsetningu fyrir BIC, FTC og TAF og upplýsingar um lyfjahvörf þýðis úr rannsóknum GS-US-292-0104 og GS-US-292-0111 fyrir lyfjahvörf við útsetningu fyrir TFV
- c n = 11
- d n = 24
- e n = 22
- f n = 23
- g n = 75
- h n = 74
- i n = 841

Meðganga

Plasma útsetning biktegravírs, emtrícítabíns og tenófóvír alafenamíðs var lægri á meðgöngu samanborið við eftir fæðingu, en útsetning eftir fæðingu var almennt hærri en hjá fullorðnum sem ekki voru barnshafandi (tafla 6). Útsetning var almennt svipuð á öðrum og þriðja þriðjungi meðgöngu; útsetning var einnig almennt svipuð í viku 6 og 12 eftir fæðingu. Byggt á sambandinu milli útsetningar og svörunar fyrir biktegravír, emtrícítabín og tenófóvír alafenamíð, eru breytingar á útsetningu á meðgöngu ekki taldar klínískt marktækar. Hins vegar er mælt með sértækri skammtaaðlögun samhliða gjöf lyfja til inntöku eða bætiefna sem innihalda fjölgildar katjónir hjá sjúklingum á meðgöngu (sjá kafla 4.5).

Tafla 6: Lyfjahvarfabreytur biktegravírs, emtrícítabíns og tenófóvír alafenamíðs við jafnvægi hjá HIV-smituðum, veirufræðilega bældum konum á meðgöngu á þriðja þriðjungi meðgöngu og 12 vikum eftir fæðingu samanborið við söguleg gögn hjá fullorðnum með HIV-smit sem ekki voru barnshafandi

Breyta Meðaltal (%CV)	Þriðji þriðjungur (N = 30)	Vika 12 eftir fæðingu (N = 32)	Fullorðnir ekki barnshafandi með HIV-1
Biktegravír			
C _{max} (µg á hvern ml)	5,37 (25,9)	11,0 (24,9)	6,15 (22,9) ^b
AUC _{tau} (µg•klst. á hvern ml)	60,2 (29,1)	148 (28,5)	102 (26,9) ^b
Óbundið AUC _{tau} ^a (µg•klst. á hvern ml)	0,219 (33,9)	0,374 (32,2)	NA
C _{trough} (µg á hvern ml)	1,07 (41,7)	3,64 (34,1)	2,61 (35,2) ^b
Emtrícítabín			
C _{max} (µg á hvern ml)	2,59 (26,5)	3,36 (26,9)	2,13 (34,7) ^c
AUC _{tau} (µg•klst. á hvern ml)	10,4 (20,3)	15,3 (21,9)	12,3 (29,2) ^c
C _{trough} (µg á hvern ml)	0,05 (27,2)	0,08 (33,7)	0,096 (37,4) ^c
Tenófóvír alafenamíð			
C _{max} (µg á hvern ml)	0,27 (42,1)	0,49 (52,5)	0,121 (15,4) ^d
AUC _{tau} (µg•klst. á hvern ml)	0,21 (45,0)	0,30 (31,8)	0,142 (17,3) ^d
Óbundið AUC _{tau} ^a (µg•klst. á hvern ml)	0,016 (28,4)	0,017 (23,4)	NA

CV = frávikshlutfall; NA = liggur ekki fyrir

a Reiknað með því að leiðrétta hvert áætlað AUC_{tau} gildi með % óbundna hlutanum.

b Úr þýðis lyfjahvarfagreiningum í rannsóknum 1489, 1490, 1844 og 1878; N = 1.193.

c Úr ítarlegum lyfjahvarfagreiningum í rannsóknum 1489, 1490, 1844 og 1878; N = 77.

d Úr þýðis lyfjahvarfagreiningum í rannsóknum 1489 og 1490; N = 486.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Biktegravír olli ekki stökkbreytingum eða litningabrenslun í hefðbundnum prófunum á eiturverkunum á erfðaeefni.

Biktegravír var ekki krabbameinsvaldandi í 6 mánaða rasH2 rannsókn á erfðabreyttum músum (með skömmtum allt að 100 mg/kg/dag hjá karldýrum og 300 mg/kg/dag hjá kvendýrum, sem leiddi til útsetningar sem var u.þ.b. 15 sinnum útsetning hjá mönnum fyrir karldýr og 23 sinnum útsetning hjá mönnum fyrir kvendýr við ráðlagðan skammt handa mönnum) né í 2 ára rannsókn á rottum (með skömmtum allt að 300 mg/kg/dag, sem leiddi til útsetningar sem var u.þ.b. 31 sinnum útsetning hjá mönnum).

Rannsóknir með biktegravíri hjá öpum leiddu í ljós að lifrin er meginmarklíffærið hvað varðar eiturverkanir. Eiturverkunum á lifur og gall var lýst í 39 vikna rannsókn með skammtinum 1.000 mg/kg/dag, sem leiddi til útsetningar sem var u.þ.b. 16 sinnum útsetning hjá mönnum við ráðlagðan skammt handa mönnum og var að hluta til afturkræf eftir 4 vikna batatímabil.

Dýrarrannsóknir með biktegravíri hafa ekki sýnt nein merki um vansköpunaráhrif eða áhrif á æxlun. Engin marktæk eituráhrif á þroska komu fram hjá afkvæmum rotta og kanína, þegar móðirin var meðhöndluð með biktegravíri á meðgöngu.

Forklínískar upplýsingar um emtrícítabín benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaeefni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun og þroska. Emtrícítabín hefur sýnt lítil krabbameinsvaldandi áhrif hjá músum og rottum.

Forklínískar rannsóknir á tenófóvír alafenamíði hjá rottum og hundum sýndu að bein og nýru eru megin marklíffæri hvað varðar eiturverkanir. Eiturverkun á bein kom fram sem minnkun beinþéttni hjá rottum og hundum við útsetningu fyrir tenófóvíri sem var a.m.k. 43 sinnum meiri en búast má við eftir lyfjagjöf B/F/TAF. Örlítill íferð vefjakorna kom fram í augum hjá hundum við útsetningu fyrir tenófóvír alafenamíði og tenófóvíri sem nam u.þ.b. 14 og 43 sinnum meira, í sömu röð, en búist var við eftir lyfjagjöf með B/F/TAF.

Tenófóvír alafenamíð reyndist ekki valda stökkbreytingum eða litningabrenslun í hefðbundnum prófum á eiturverkunum á erfðaeefni.

Þar sem útsetning fyrir tenófóvíri er minni hjá rottum og músum eftir lyfjagjöf með tenófóvír alafenamíði samanborið við tenófóvír tvísóproxíli, voru rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum og rannsókn á rottum við og eftir fæðingu aðeins framkvæmdar með tenófóvír tvísóproxíli. Engin sérstök hættu fyrir menn kom fram í hefðbundnum rannsóknum á krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun og þroska. Rannsóknir á eiturverkunum á æxlun hjá rottum og kanínum sýndu engin áhrif á mökun, frjósemi, þungun eða fóstur. Í eiturefnarannsóknum á tenófóvír tvísóproxíli minnkuðu hins vegar lífslíkur og þyngd unga við og eftir fæðingu við skammta sem ollu eiturverkunum hjá móður.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Örkristallaður sellulósi (E460)

Natríum kroskarmellósi (E468)

Magnesíum stearat (E470b)

Filmuhúðun

Pólývínýl alkóhól (E203)

Títantvíoxíð (E171)

Makrógól (E1521)

Talkúm (E553b)

Rautt járnoxíð (E172)

Svart járnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

3 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Glas

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Geymið glasið vel lokað. Notið ekki ef innsiglið á opi glassins er rofið eða vantar.

Þynna

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Notið ekki ef filman á þynnunni er skemmd eða götuð.

6.5 Gerð íláts og innihald

Eftirfarandi pakkningagerðir eru fáanlegar:

Glas

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg og 50 mg/200 mg/25 mg töflur eru í hvítu glasi úr háþéttipólýetýleni (HDPE) með barnaöryggislöki úr pólýprópýleni með skrúfgangi, sem er fóðrað með hitainnsigliðu álþynnufóðri sem inniheldur 30 filmuhúðaðar töflur. Hvert glas inniheldur rakadrægt kísilgel og pólýestervafning.

- Ytri askja sem inniheldur 1 glas með 30 filmuhúðuðum töflum
- Ytri askja sem inniheldur 90 (3 glös með 30) filmuhúðaðar töflur.

Þynna

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg þynnupakkningar eru úr pólývínýlklóríð/pólýetýlen/pólýklórótrí-flúoretýlen (PVC/PE/PCTFE) filmu, innsiglið á álþynnu til lokunar með sameindasíuþurrkefni í hverju þynnuhólfi.

- Ytri askja sem inniheldur 30 filmuhúðaðar töflur (4 þynnustrimlar með 7 filmuhúðuðum töflum og 1 þynnustrimill með 2 filmuhúðuðum töflum).
- Ytri askja sem inniheldur 90 (3 þynnupakkningar með 30) filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 21. júní 2018.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 10. janúar 2023.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM
ÁLETRUN Á GLASI OG ÖSKJU**

1. HEITI LYFS

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg filmuhúðaðar töflur
biktegravír/emtrícítabín/tenófóvír alafenamíð

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur biktegravír natríum sem jafngildir 30 mg af biktegravíri, 120 mg af emtrícítabíni og tenófóvír alafenamíð fúmarat sem jafngildir 15 mg af tenófóvír alafenamíði.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 filmuhúðaðar töflur

90 (3 glös með 30) filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. **Geymið glasið vel lokað.**

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1289/005 30 filmuhúðaðar töflur
EU/1/18/1289/006 90 (3 glös með 30) filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg [Eingöngu á ytri umbúðum]

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni. [Eingöngu á ytri umbúðum]

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC {númer}
SN {númer}
NN {númer}

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM
ÁLETRUN Á GLAS OG ÖSKJU**

1. HEITI LYFS

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg filmhúðaðar töflur
biktegravír/emtrícítabín/tenófóvír alafenamíð

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur biktegravír natríum sem jafngildir 50 mg af biktegravíri, 200 mg af emtrícítabíni og tenófóvír alafenamíð fúmarat sem jafngildir 25 mg af tenófóvír alafenamíði.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 filmhúðaðar töflur

90 (3 glös með 30) filmhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. **Geymið glasið vel lokað.**

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1289/001 30 filmuhúðaðar töflur
EU/1/18/1289/002 90 (3 glös með 30) filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg [Eingöngu á ytri umbúðum]

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni. [Eingöngu á ytri umbúðum]

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC {númer}
SN {númer}
NN {númer}
[Ytri umbúðir eingöngu]

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA FYRIR EININGAÞYNNUPAKKNINGU****1. HEITI LYFS**

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur
biktegravír/emtrícítabín/tenófóvír alafenamíð

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur biktegravír natríum sem jafngildir 50 mg af biktegravíri, 200 mg af emtrícítabíni og tenófóvír alafenamíð fúmarat sem jafngildir 25 mg af tenófóvír alafenamíði.

3. HJÁLPAEFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

30 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1289/003 30 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Biktarvy [Eingöngu á ytri umbúðum]

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC {númer}
SN {númer}
NN {númer}

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA FYRIR ÞYNNUR Í FJÖLPAKKNINGU (MEÐ BLUE BOX)****1. HEITI LYFS**

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg filmhúðaðar töflur
biktegravír/emtrícítabín/tenófóvír alafenamíð

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur biktegravír natríum sem jafngildir 50 mg af biktegravíri, 200 mg af emtrícítabíni og tenófóvír alafenamíð fúmarat sem jafngildir 25 mg af tenófóvír alafenamíði.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Fjölpakkning: 90 (3 þynnupakkningar með 30) filmhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/18/1289/004 90 (3 þynnupakkningar með 30) filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Biktarvy [Eingöngu á ytri umbúðum]

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC {númer}
SN {númer}
NN {númer}

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**INNRI ASKJA FYRIR ÞYNNUR Í FJÖLPAKKNINGU (ÁN BLUE BOX)****1. HEITI LYFS**

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg filmhúðaðar töflur
biktegravír/emtrícítabín/tenófóvír alafenamíð

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur biktegravír natríum sem jafngildir 50 mg af biktegravíri, 200 mg af emtrícítabíni og tenófóvír alafenamíð fúmarat sem jafngildir 25 mg af tenófóvír alafenamíði.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

30 filmhúðaðar töflur. Hluti fjölpakkingar. Ekki má selja staka pakkingu.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1289/004 90 (3 þynnupakkningar með 30) filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Biktarvy [Eingöngu á ytri umbúðum]

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**ÞYNNA (þynnupakkning með 7 töflum)****1. HEITI LYFS**

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg töflur
biktegravír/emtrícítabín/tenófóvír alafenamíð

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Gilead Sciences Ireland UC

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Má
Þri
Mi
Fi
Fö
Lau
Su

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**ÞYNNA (þynnupakkning með 2 töflum)****1. HEITI LYFS**

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg töflur
biktegravír/emtrícítabín/tenófóvír alafenamíð

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Gilead Sciences Ireland UC

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

Dagur Undirstrikað autt svæði.

Dagur Undirstrikað autt svæði.

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg filmuhúðaðar töflur biktegravír/emtrícítabín/tenófóvír alafenamíð

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Ef Biktarvy hefur verið ávísað fyrir barn skaltu athuga að allar upplýsingar í fylgiseðlinum eiga við um barnið (lestu því „barnið“ í staðinn fyrir „þú“).

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Biktarvy og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Biktarvy
3. Hvernig nota á Biktarvy
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Biktarvy
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Biktarvy og við hverju það er notað

Biktarvy inniheldur þrjú virk efni:

- **biktegravír**, lyf gegn retróveirum sem kallast hemill á flutning við samþættingu strengja (e. integrase strand transfer inhibitor, INSTI)
- **emtrícítabín**, lyf gegn retróveirum af tegund sem kallast núkleósíða bakritahemill (NRTI)
- **tenófóvír alafenamíð**, lyf gegn retróveirum af tegund sem kallast núkleótíða bakritahemill (NtRTI)

Biktarvy er stök tafla til meðferðar við sýkingu af völdum alnæmisveiru 1 (HIV-1) hjá fullorðnum, unglingum og börnum 2 ára og eldri sem eru a.m.k. 14 kg.

Biktarvy dregur úr fjölda HIV-veira í líkamanum. Þetta bætir ónæmiskerfið og dregur úr líkum á þróun sjúkdóma í tengslum við HIV-smit.

2. Áður en byrjað er að nota Biktarvy

Ekki má nota Biktarvy

- **Ef um er að ræða ofnæmi fyrir biktegravíri, emtrícítabíni, tenófóvír alafenamíði eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).**
- **Ef þú notar eitthvert eftirfarandi lyfja:**
 - **rifampísín** notað við meðferð sumra bakteríusýkinga svo sem berkla
 - **jóhannesarjurt** (*Hypericum perforatum*), jurtalyf notað við þunglyndi og kvíða, eða lyf sem það innihalda.

→ Ef eitthvað af þessu á við um þig **skaltu ekki nota Biktarvy og láta lækinn tafarlaust vita.**

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Biktarvy er notað:

- **Ef þú ert með lifrarsjúkdóm eða sögu um lifrarsjúkdóm, þ.m.t. lifrabólgu.** Sjúklingar með lifrarsjúkdóm, þ.m.t. langvinna lifrabólgu B eða C, sem eru meðhöndlaðir með lyfjum gegn retróveirum eru í aukinni hættu á að fá alvarlegar og hugsanlega banvænar aukaverkanir í lifur. Ef þú ert með lifrabólgu B mun lækinn íhuga vandlega hvaða meðferðaráætlun er best fyrir þig.
- **Ef þú ert með sýkingu af völdum lifrabólgu B.** Lifrarsjúkdómar geta hugsanlega versnað eftir að þú hættir að taka Biktarvy.
→ Ekki hætta að taka Biktarvy ef þú ert með lifrabólgu B. Ræddu fyrst við lækinn. Sjá nánari upplýsingar í kafla 3, *Ekki hætta að taka Biktarvy*.
- **Ef þú hefur verið með nýrnasjúkdóm eða ef rannsóknaniðurstöður hafa sýnt nýrnvandamál.** Læknirinn kann að biðja um blóðrannsóknir til að hafa eftirlit með því hvernig nýrun starfa þegar meðferð með Biktarvy hefst og meðan á henni stendur.

Meðan á notkun Biktarvy stendur

Þegar þú hefur notkun Biktarvy skaltu fylgjast með:

- **Teiknum um bólgu eða sýkingu**
- **Verkjum í liðum, stirðleika eða beinsjúkdóma**

→ **Ef vart verður við einhver þessara einkenna skaltu láta lækinn tafarlaust vita.** Sjá frekari upplýsingar í kafla 4, *Hugsanlegar aukaverkanir*.

Hugsanlegt er að þú fái nýrnasjúkdóm þegar þú tekur Biktarvy í langan tíma (sjá *Varnaðarorð og varúðarreglur*).

Þetta lyf er ekki lækning við HIV-sýkingu. Meðan á notkun Biktarvy stendur getur þú áfram fengið sýkingar eða aðra sjúkdóma í tengslum við HIV-sýkingu.

Börn og unglingar

Ekki gefa lyf þetta börnum yngri en 2 ára eða sem eru minna en 14 kg án tillits til aldurs. Notkun Biktarvy hjá börnum yngri en 2 ára eða sem eru minna en 14 kg hefur enn ekki verið rannsökuð. Notkun Biktarvy hjá börnum yngri en 2 ára eða sem eru minna en 14 kg hefur ekki enn verið rannsökuð. Fyrir börn og unglinga sem eru 25 kg eða meira eru Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur fánlegar.

Greint hefur verið frá minnkaðri beinþéttni hjá sumum börnum á aldrinum 3 ára til yngri en 12 ára sem fengu eitt af virku innihaldsefnunum (tenófóvír alafenamíð) sem er í Biktarvy. Áhrif á þéttni beina til lengri tíma og hættu á beinbrotum í framtíðinni hjá börnum eru ekki þekkt. Læknirinn mun hafa eftirlit með beinþéttni barnsins eftir þörfum.

Notkun annarra lyfja samhliða Biktarvy

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Biktarvy kann að valda milliverkunum við önnur lyf. Magn Biktarvy eða annarra lyfja í blóði kann að verða fyrir áhrifum af þessu. Þetta getur hindrað rétta verkun lyfjanna eða gert aukaverkanir verri. Í sumum tilfellum er hugsanlegt að lækinn þurfi að aðlaga skammtinn eða athuga blóðgildin.

Lyf sem skal aldrei taka með Biktarvy:

- **rifampísín** notuð við meðferð sumra bakteríusýkinga svo sem berkla
- **Jóhannesarjurt** (*Hypericum perforatum*), jurtalyf notað við þunglyndi og kvíða, eða lyf sem það innihalda.

→ Ef þú tekur einhver af þessum lyfjum **skaltu ekki taka Biktarvy og láta lækinn tafarlaust vita.**

Ræddu við lækinn ef þú tekur:

- **lyf sem notuð eru til að meðhöndla alnæmisveiru (HIV) og/eða lifrabólgu B**, sem innihalda:
 - adefóvír tvípívoxíl, atasanavír, biktegravír, emtrícítabín, lamívúdín, tenófóvír alafenamíð eða tenófóvír tvísóproxíl
- **sýklalyf notuð til að meðhöndla bakteríusýkingar**, sem innihalda:
 - azitrómýsín, klaritrómýsín, rifabútín eða rifapentín
- **flogaveikilyf** notuð til að meðhöndla flogaveiki, sem innihalda:
 - karbamazepín, oxkarbazepín, fenóbarbítal eða fenýtóín
- **ónæmisbælandi lyf** notuð til að stjórna ónæmissvörun líkamans eftir ígræðslu, sem innihalda cíklósporín
- **magasárslyf** sem innihalda súkralfat.

→ **Láttu lækinn vita ef þú tekur eitthvert þessara lyfja.** Ekki má hætta meðferð án þess að hafa samband við lækinn.

Fáðu ráðleggingar hjá lækni eða lyfjafræðingi ef þú tekur:

- **sýrubindandi lyf** við magasárum, brjóstsvíða eða bakflæði, sem innihalda ál- og/eða magnesíumhýdroxíð
- **fæðubótarefni með steinefnum** eða **vítamín** sem innihalda magnesíum eða járn

→ **Fáðu ráðleggingar hjá lækni eða lyfjafræðingi áður en þú byrjar að taka Biktarvy** ef þú tekur eitthvert þessara lyfja.

- **Sýrubindandi lyf og fæðubótarefni sem innihalda ál og/eða magnesíum:** Þú verður að taka Biktarvy að minnsta kosti 2 klst. **áður** en þú tekur sýrubindandi lyf eða fæðubótarefni sem innihalda ál og/eða magnesíum. Eða þú getur tekið Biktarvy með mat að minnsta kosti 2 klst. **eftir**. Hins vegar, ef þú ert barnshafandi, sjá *Meðganga og brjóstgjöf*.
- **Fæðubótarefni sem innihalda járn:** Þú verður að taka Biktarvy að minnsta kosti 2 klst. **áður** en þú tekur fæðubótarefni sem innihalda járn eða taka þau með mat hvenær sem er. Hins vegar, ef þú ert barnshafandi, sjá *Meðganga og brjóstgjöf*.

Meðganga og brjóstgjöf

- Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækni eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.
- Láttu lækinn strax vita ef þú verður þunguð og fáðu upplýsingar hjá honum um hugsanlegan ávinning og áhættu af andretróveirumeðferðinni fyrir þig og barnið.
- **Sýrubindandi lyf og fæðubótarefni sem innihalda ál og/eða magnesíum:** meðan á meðgöngu stendur verður þú að taka Biktarvy að minnsta kosti 2 klst. **áður** eða 6 klst. **eftir** að þú tekur sýrubindandi lyf, lyf eða fæðubótarefni sem innihalda ál og/eða magnesíum.
- **Fæðubótarefni eða lyf sem innihalda kalsíum og/eða járn:** meðan á meðgöngu stendur verður þú að taka Biktarvy að minnsta kosti 2 klst. **áður** eða 6 klst. **eftir** að þú tekur fæðubótarefni eða lyf sem innihalda kalsíum og/eða járn. Að öðrum kosti getur þú tekið þau ásamt mat hvenær sem er.

Ef þú hefur notað Biktarvy á meðgöngu, getur lækinn óskað eftir reglulegum blóðrannsóknum og öðrum rannsóknum til að fylgjast með þroska barnsins. Hjá börnum mæðra sem tóku nýkleósíða

bakritahemla (NRTI) á meðgöngu, er ávinningur þess að nota vörn gegn HIV meiri en hættan á aukaverkunum.

Ekki má hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Biktarvy stendur. Þetta er vegna þess að sum virku efnin í þessu lyfi skiljast út í brjóstamjólk kvenna. Ekki er mælt með brjóstagjöf hjá konum með HIV þar sem HIV-smit getur borist til barnsins með brjóstamjólkinni. Ef þú ert með barn á brjósti eða íhugar brjóstagjöf átt þú að **ræða það við lækinn eins fljótt og auðið er.**

Akstur og notkun véla

Biktarvy getur valdið sundli. Ef þú finnur fyrir sundli meðan þú tekur Biktarvy,aktu þá hvorki né hjólaðu og stjórnaðu hvorki tækjum né vélum.

Biktarvy inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Biktarvy

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Tveir styrkleikar eru af Biktarvy töflum. Læknirinn ávísar viðeigandi töflum fyrir aldur þinn og þyngd.

Ráðlagður skammtur er:

Börn 2 ára og eldri sem eru a.m.k. 14 kg en minna en 25 kg: ein tafla á dag, með eða án matar (ein 30 mg/120 mg/15 mg tafla).

Vegna biturs bragðs er ráðið frá því að tyggja eða mylja töfluna.

Ef þú átt í erfiðleikum með að kyngja töflunni í heilu lagi er hægt að skipta henni í tvennt. Taktu helmingana hvorn á eftir öðrum til þess að fá fullan skammt. Ekki á að geyma töfluhelming.

Deiliskoran á töflunni er aðeins til þess að auðveldara sé að brjóta hana ef barninu finnst erfitt að kyngja heilli töflu.

90 daga fjölpakkningin inniheldur þrjá 30 daga pakka saman.

→ **Fáðu ráðleggingar hjá lækni eða lyfjafræðingi ef þú tekur:**

- **sýrubindandi lyf** við magasárum, brjóstsviða eða bakflæði, sem innihalda ál- og/eða magnesíumhýdroxíð
- **fæðubótarefni með steinefnum** eða **vítamín**, sem innihalda magnesíum eða járn

→ **Sjá nánari upplýsingar í kafla 2** um töku þessara lyfja með Biktarvy.

Ef þú ert í skilun skaltu taka dagskammtinn af Biktarvy að lokinni skilun.

Ef tekinn er stærri skammtur af Biktarvy en mælt er fyrir um

Ef tekinn er meira en ráðlagður skammtur af Biktarvy er hugsanlegt að þú sért í aukinni hættu á að fá aukaverkanir af lyfinu (sjá kafla 4, *Hugsanlegar aukaverkanir*).

Hafðu tafarlaust samband við lækinn eða næstu bráðamóttöku til að fá ráðleggingar. Geymdu eða taktu töfluglasið eða öskjuna með þér svo að þú getir auðveldlega lýst því sem þú hefur tekið.

Ef gleymist að taka Biktarvy

Mikilvægt er að gleyma engum skammti af Biktarvy.

Ef skammtur gleymist:

- **Ef þú tekur eftir því innan við 18 klst.** frá þeim tíma sem þú tekur Biktarvy vanalega inn skaltu taka töfluna eins fljótt og mögulegt er. Taktu síðan næsta skammt eins og venjulega.
- **Ef þú tekur eftir því 18 klst. eða síðar** eftir þann tíma sem þú tekur Biktarvy vanalega inn skaltu ekki taka skammtinn sem gleymdist. Bíddu og taktu næsta skammt á venjulegum tíma.

Ef þú kastar upp innan 1 klst. eftir að Biktarvy er tekið skal taka aðra töflu. Ef þú kastar upp meira en 1 klst. eftir að Biktarvy er tekið þarf ekki að taka aðra töflu fyrr en kemur að næsta venjulega skammti.

Ekki hætta að taka Biktarvy

Ekki hætta að taka Biktarvy nema ræða við lækinn. Ef þú hættir meðferð með Biktarvy getur það haft alvarleg áhrif á verkun við síðari meðferð. Ef notkun Biktarvy er hætt af einhverjum ástæðum skaltu ræða við lækinn áður en þú byrjar aftur að taka Biktarvy töflur.

Ef birgðir þínar af Biktarvy eru farnar að minnka skaltu biðja lækinn eða lyfjafræðinginn um meira. Þetta er mjög mikilvægt þar sem veirufjöldinn kann að aukast ef hætt er að nota lyfið, jafnvel aðeins í stuttan tíma. Mögulegt er að erfiðara verði að meðhöndla sjúkdóminn í kjölfarið.

Ef þú ert bæði með HIV-sýkingu og lifrabólgu B er sérstaklega áriðandi að hætta ekki meðferðinni með Biktarvy án þess að ræða fyrst við lækinn. Þú getur þurft að fara í blóðprufur í nokkra mánuði eftir að meðferð er hætt. Hjá sumum sjúklingum með langt genginn lifrarsjúkdóm eða skorpulifur er ekki mælt með að hætta meðferð þar sem slíkt getur leitt til versnunar lifrabólgu, sem getur reynst lífshættulegt.

→ **Segðu læknum tafarlaust** frá öllum nýjum eða óvenjulegum einkennum að meðferð lokinni, sérstaklega einkennum sem þú tengir við lifrabólgu B sýkinguna.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hugsanlegar aukaverkanir: látið lækinn vita tafarlaust

- **Teikn um bólgu eða sýkingu.** Hjá sumum sjúklingum með langt gengna HIV-sýkingu (alnæmi) og sögu um tækifærissýkingar (sýkingar sem koma fram hjá fólki með veiklað ónæmiskerfi) er hugsanlegt að teikn og einkenni um bólgu frá fyrri sýkingum komi fram fljótlega eftir að meðferð við HIV er hafin. Talið er að þessi einkenni séu vegna bættrar ónæmissvörunar líkamans sem gerir líkamanum kleift að berjast gegn sýkingum sem kunna að hafa verið til staðar án greinilegra einkenna.
- **Sjálfsónæmisraskanir,** þegar ónæmiskerfið ræðst á heilbrigðan líkamsvef, geta einnig komið fram eftir að byrjað er að taka lyf við HIV-sýkingu. Sjálfsónæmisraskanir kunna að koma fram mörgum mánuðum eftir að meðferð hefst. Vertu á varðbergi fyrir einkennum um sýkingu eða öðrum einkennum á borð við:
 - slappleika í vöðvum
 - slappleika sem hefst í höndum og fótum og færist svo upp að búknum
 - hjartsláttarónot, skjálfta eða ofvirkni

→ **Ef vart verður við þessi eða einhver þessara einkenna bólgu eða sýkingar skaltu láta lækinn tafarlaust vita.**

Algengar aukaverkanir

(geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- þunglyndi
- óeðlilegir draumar
- höfuðverkur
- sundl
- niðurgangur
- ógleði
- þreyta

Sjaldgæfar aukaverkanir

(geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- blóðleysi
- uppköst
- kviðverkir
- meltingarvandamál sem valda óþægindum eftir máltíðir (*meltingarónot*)
- vindgangur
- þroti í andliti, á vörum, tungu eða hálsi (*ofsabjúgur*)
- kláði
- útbrot
- ofsakláði
- liðverkir
- sjálfsvígshugsanir og sjálfsvígstilraunir (einkum hjá sjúklingum sem hafa áður verið með þunglyndi eða geðræn vandamál)
- kvíði
- svefntruflanir

Blóðrannsóknir kunna einnig að sýna:

- hærri gildi af efnum í blóði sem kallast gallrauði og/eða kreatínín

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir

(geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- Stevens-Johnson heilkenni er alvarlegt lífshættulegt ástand sem hefst venjulega á flensulíkum einkennum. Nokkrum dögum síðar koma fram önnur einkenni, þar á meðal:
 - Aum, rauð eða fjólublá húð sem virðist vera brennd og flagnar
 - Blöðrur á húð, munni, nefi og kynfærum
 - Rauð, aum og vot augu

→ Ef vart verður við einhver þessara einkenna, skaltu tafarlaust hætta töku lyfsins og láta lækinn strax vita.

→ Látið lækinn vita ef aukaverkanir verða alvarlegar.

Aðrar aukaverkanir sem geta komið fyrir meðan á HIV meðferð stendur

Tíðni eftirfarandi aukaverkana er ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

- **Beinkvillar.** Sumir sjúklingar sem taka samsett lyf gegn retróveirum eins og Biktarvy kunna að þróa með sér beinsjúkdóm sem kallast *beindrep* (dauði beinvefs vegna skorts á aðveitu blóðs til beinsins). Taka þessarar tegundar lyfja um langt skeið, taka barkstera, áfengisdrykkja, mjög veiklað ónæmiskerfi og yfirþyngd eru hugsanlega nokkrir af mörgum áhættuþáttum hvað varðar þróun þessa sjúkdóms. Merki um beindrep eru:
 - stífleiki í liðum
 - óþægindi og verkir í liðum (einkum í mjöðm, hné og öxl)
 - erfiðleikar við hreyfingu

→ Gerið læknum viðvart ef vart verður við einhver þessara einkenna.

Meðan á HIV-meðferð stendur getur líkamsþyngd, gildi blóðfitu og glúkósa aukist. Þetta er að hluta tengt betri heilsu og lífsstíl og hvað varðar blóðfitu er það stundum tengt HIV-lyfjunum sjálfum. Læknirinn mun gera próf vegna breytinganna.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Biktarvy

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og glasinu eða þynnustrímlum á eftir {EXP}. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Geymið glasið vel lokað. Notið ekki ef innsiglið á opi glassins er rofið eða vantar.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Biktarvy inniheldur

Virku innihaldsefnin eru biktegravír, emtrícítabín og tenófóvír alafenamíð. Hver Biktarvy tafla inniheldur biktegravír natríum sem jafngildir 30 mg af biktegravíri, 120 mg af emtrícítabíni og tenófóvír alafenamíð fúmarat sem jafngildir 15 mg af tenófóvír alafenamíði.

Önnur innihaldsefni eru

Töflukjarni

Örkristallaður sellulósi (E460), kroskarmellósi natríum (E468), magnesíum stearat (E470b).

Filmuhúð

Pólývínýl alkóhól (E203), títantvíoxíð (E171), makrógól (E1521), talkúm (E553b), rautt járnnoxíð (E172), svart járnnoxíð (E172).

Lýsing á útliti Biktarvy og pakkingastærðir

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg filmuhúðaðar töflur eru bleikar, hylkisлага, filmuhúðaðar töflur ígreypar á annarri hliðinni með „BVY“ og með deiliskoru á hinni.

Töflurnar eru afgreiddar í glasi. Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

Biktarvy er afgreitt í glösum með 30 töflum og í pakkingum með 3 glösum, sem hvert inniheldur 30 töflur. Hvert glas inniheldur rakadrægt kísilgel sem geyma skal í glasinu til þess að vernda töflurnar. Rakadræga kísilgelið er í sérstökum posa eða hylki og ekki á að gleypa það.

Markaðsleyfishafi

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írland

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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 (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í .

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur biktegravír/emtrícítabín/tenófóvír alafenamíð

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Ef Biktarvy hefur verið ávísað fyrir barn skaltu athuga að allar upplýsingar í fylgiseðlinum eiga við um barnið (lestu því „barnið“ í staðinn fyrir „þú“).

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Biktarvy og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Biktarvy
3. Hvernig nota á Biktarvy
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Biktarvy
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Biktarvy og við hverju það er notað

Biktarvy inniheldur þrjú virk efni:

- **biktegravír**, lyf gegn retróveirum sem kallast hemill á flutning við samþættingu strengja (e. integrase strand transfer inhibitor, INSTI)
- **emtrícítabín**, lyf gegn retróveirum af tegund sem kallast núkleósíða bakritahemill (NRTI)
- **tenófóvír alafenamíð**, lyf gegn retróveirum af tegund sem kallast núkleótíða bakritahemill (NtRTI)

Biktarvy er stök tafla til meðferðar við sýkingu af völdum alnæmisveiru 1 (HIV-1) hjá fullorðnum, unglingum og börnum 2 ára og eldri sem eru a.m.k. 14 kg.

Biktarvy dregur úr fjölda HIV-veira í líkamanum. Þetta bætir ónæmiskerfið og dregur úr líkum á þróun sjúkdóma í tengslum við HIV-smit.

2. Áður en byrjað er að nota Biktarvy

Ekki má nota Biktarvy

- **Ef um er að ræða ofnæmi fyrir biktegravíri, emtrícítabíni, tenófóvír alafenamíði eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).**
- **Ef þú notar eitthvert eftirfarandi lyfja:**
 - **rífampisín** notað við meðferð sumra bakteríusýkinga svo sem berkla
 - **jóhannesarjurt** (*Hypericum perforatum*), jurtalyf notað við þunglyndi og kvíða, eða lyf sem það innihalda.

→ Ef eitthvað af þessu á við um þig **skaltu ekki nota Biktarvy og láta lækinn tafarlaust vita.**

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Biktarvy er notað:

- **Ef þú ert með lifrarsjúkdóm eða sögu um lifrarsjúkdóm, þ.m.t. lifrabólgu.** Sjúklingar með lifrarsjúkdóm, þ.m.t. langvinna lifrabólgu B eða C, sem eru meðhöndlaðir með lyfjum gegn retróveirum eru í aukinni hættu á að fá alvarlegar og hugsanlega banvænar aukaverkanir í lifur. Ef þú ert með lifrabólgu B mun lækinn íhuga vandlega hvaða meðferðaráætlun er best fyrir þig.
- **Ef þú ert með sýkingu af völdum lifrabólgu B.** Lifrarsjúkdómar geta hugsanlega versnað eftir að þú hættir að taka Biktarvy.
→ Ekki hætta að taka Biktarvy ef þú ert með lifrabólgu B. Ræddu fyrst við lækinn. Sjá nánari upplýsingar í kafla 3, *Ekki hætta að taka Biktarvy*.
- **Ef þú hefur verið með nýrnasjúkdóm eða ef rannsóknaniðurstöður hafa sýnt nýrnvandamál.** Læknirinn kann að biðja um blóðrannsóknir til að hafa eftirlit með því hvernig nýrun starfa þegar meðferð með Biktarvy hefst og meðan á henni stendur.

Meðan á notkun Biktarvy stendur

Þegar þú hefur notkun Biktarvy skaltu fylgjast með:

- **Teiknum um bólgu eða sýkingu**
- **Verkjum í liðum, stirðleika eða beinsjúkdóma**

→ **Ef vart verður við einhver þessara einkenna skaltu láta lækinn tafarlaust vita.** Sjá frekari upplýsingar í kafla 4, *Hugsanlegar aukaverkanir*.

Hugsanlegt er að þú fái nýrnasjúkdóm þegar þú tekur Biktarvy í langan tíma (sjá *Varnaðarorð og varúðarreglur*).

Þetta lyf er ekki lækning við HIV-sýkingu. Meðan á notkun Biktarvy stendur getur þú áfram fengið sýkingar eða aðra sjúkdóma í tengslum við HIV-sýkingu.

Börn og unglingar

Ekki gefa lyf þetta börnum og unglingum sem eru minna en 25 kg án tillits til aldurs. Fyrir börn 2 ára og eldri sem eru minnst 14 kg en minna en 25 kg eru Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg filmuhúðaðar töflur fáanlegar. Notkun Biktarvy hjá börnum yngri en 2 ára eða sem eru minna en 14 kg hefur ekki enn verið rannsökuð.

Greint hefur verið frá minnkaðri beinþéttni hjá sumum börnum á aldrinum 3 ára til yngri en 12 ára sem fengu eitt af virku innihaldsefnunum (tenófóvír alafenamíð) sem er í Biktarvy. Áhrif á þéttni beina til lengri tíma og hættu á beinbrotum í framtíðinni hjá börnum eru ekki þekkt. Læknirinn mun hafa eftirlit með beinþéttni barnsins eftir þörfum.

Notkun annarra lyfja samhliða Biktarvy

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Biktarvy kann að valda milliverkunum við önnur lyf. Magn Biktarvy eða annarra lyfja í blóði kann að verða fyrir áhrifum af þessu. Þetta getur hindrað rétta verkun lyfjanna eða gert aukaverkanir verri. Í sumum tilfellum er hugsanlegt að lækinn þurfi að aðlaga skammtinn eða athuga blóðgildin.

Lyf sem skal aldrei taka með Biktarvy:

- **rifampisín** notuð við meðferð sumra bakteríusýkinga svo sem berkla

- **Jóhannesarjurt** (*Hypericum perforatum*), jurtalyf notað við þunglyndi og kvíða, eða lyf sem það innihalda.

→ Ef þú tekur einhver af þessum lyfjum **skaltu ekki taka Biktarvy og láta lækinn tafarlaust vita.**

Ræddu við lækinn ef þú tekur:

- **lyf sem notuð eru til að meðhöndla alnæmisveiru (HIV) og/eða lifrabólgu B**, sem innihalda:
 - adefóvír tvíþívoxíl, atasevír, biktegravír, emtrícítabín, lamívúdín, tenófóvír alafenamíð eða tenófóvír tvísóproxíl
- **sýklalyf notuð til að meðhöndla bakteríusýkingar**, sem innihalda:
 - azitrómýsín, klaritrómýsín, rifabútín eða rifapentín
- **flogaveikilyf** notuð til að meðhöndla flogaveiki, sem innihalda:
 - karbamazepín, oxkarbazepín, fenóbarbítal eða fenýtóín
- **ónæmisbælandi lyf** notuð til að stjórna ónæmissvörun líkamans eftir ígræðslu, sem innihalda cíklósporín
- **magasárslyf** sem innihalda súkralfat.

→ **Láttu lækinn vita ef þú tekur eitthvert þessara lyfja.** Ekki má hætta meðferð án þess að hafa samband við lækinn.

Fáðu ráðleggingar hjá lækni eða lyfjafræðingi ef þú tekur:

- **sýrubindandi lyf** við magasárum, brjóstsvíða eða bakflæði, sem innihalda ál- og/eða magnesíumhýdroxíð
- **fæðubótarefni með steinefnum** eða **vítamín** sem innihalda magnesíum eða járn

→ **Fáðu ráðleggingar hjá lækni eða lyfjafræðingi áður en þú byrjar að taka Biktarvy** ef þú tekur eitthvert þessara lyfja.

- **Sýrubindandi lyf og fæðubótarefni sem innihalda ál og/eða magnesíum:** Þú verður að taka Biktarvy að minnsta kosti 2 klst. **áður** en þú tekur sýrubindandi lyf eða fæðubótarefni sem innihalda ál og/eða magnesíum. Eða þú getur tekið Biktarvy með mat að minnsta kosti 2 klst. **eftir**. Hins vegar, ef þú ert barnshafandi, sjá *Meðganga og brjóstgjöf*.
- **Fæðubótarefni sem innihalda járn:** Þú verður að taka Biktarvy að minnsta kosti 2 klst. **áður** en þú tekur fæðubótarefni sem innihalda járn eða taka þau með mat hvenær sem er. Hins vegar, ef þú ert barnshafandi, sjá *Meðganga og brjóstgjöf*.

Meðganga og brjóstgjöf

- Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækni eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.
- Láttu lækinn strax vita ef þú verður þunguð og fáðu upplýsingar hjá honum um hugsanlegan ávinning og áhættu af andretróveirumeðferðinni fyrir þig og barnið.
- **Sýrubindandi lyf og fæðubótarefni sem innihalda ál og/eða magnesíum:** meðan á meðgöngu stendur verður þú að taka Biktarvy að minnsta kosti 2 klst. **áður** eða 6 klst. **eftir** að þú tekur sýrubindandi lyf, lyf eða fæðubótarefni sem innihalda ál og/eða magnesíum.
- **Fæðubótarefni eða lyf sem innihalda kalsíum og/eða járn:** meðan á meðgöngu stendur verður þú að taka Biktarvy að minnsta kosti 2 klst. **áður** eða 6 klst. **eftir** að þú tekur fæðubótarefni eða lyf sem innihalda kalsíum og/eða járn. Að öðrum kosti getur þú tekið þau ásamt mat hvenær sem er.

Ef þú hefur notað Biktarvy á meðgöngu, getur lækinn óskað eftir reglulegum blóðrannsóknnum og öðrum rannsóknnum til að fylgjast með þroska barnsins. Hjá börnum mæðra sem tóku núkleósíða bakritahemla (NRTI) á meðgöngu, er ávinningur þess að nota vörn gegn HIV meiri en hættan á aukaverkunum.

Ekki má hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Biktarvy stendur. Þetta er vegna þess að sum virku efnin í þessu lyfi skiljast út í brjóstamjólk kvenna. Ekki er mælt með brjóstagjöf hjá konum með HIV þar sem HIV-smit getur borist til barnsins með brjóstamjólkinni. Ef þú ert með barn á brjósti eða íhugar brjóstagjöf átt þú að **ræða það við lækinn eins fljótt og auðið er.**

Akstur og notkun véla

Biktarvy getur valdið sundli. Ef þú finnur fyrir sundli meðan þú tekur Biktarvy,aktu þá hvorki né hjólaðu og stjórnaðu hvorki tækjum né vélum.

Biktarvy inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Biktarvy

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Tveir styrkleikar eru af Biktarvy töflum. Læknirinn ávísar viðeigandi töflum fyrir aldur þinn og þyngd.

Ráðlagður skammtur er:

Fullorðnir, unglingar og börn sem eru minnst 25 kg: ein tafla á dag með mat eða án (ein 50 mg/200 mg/25 mg tafla).

Vegna biturs bragðs er ráðið frá því að tyggja eða mylja töfluna.

Ef þú átt í erfiðleikum með að kyngja töflunni í heilu lagi er hægt að skipta henni í tvennt. Taktu helmingana hvorn á eftir öðrum til þess að fá fullan skammt. Ekki á að geyma töfluhelming.

Í Biktarvy 30 daga þynnupakkningunni eru fjórir 7 töflu þynnustrimlar og einn 2 töflu þynnustrimill. Til að auðvelda þér að fylgjast með töku lyfjanna á 30 dögum eru vikudagar prentaðir á 7 töflu þynnustrimlana og hægt er að skrifa viðkomandi vikudaga á 2 töflu þynnustrimilinn. 90 daga fjölpakkningin inniheldur þrjá 30 daga pakka saman.

→ Fáðu ráðleggingar hjá lækni eða lyfjafræðingi ef þú tekur:

- **sýrubindandi lyf** við magasárum, brjóstsviða eða bakflæði, sem innihalda ál- og/eða magnesíumhýdroxíð
- **fæðubótarefni með steinefnum** eða **vítamín**, sem innihalda magnesíum eða járn

→ **Sjá nánari upplýsingar í kafla 2 um töku þessara lyfja með Biktarvy.**

Ef þú ert í skilun skaltu taka dagskammtinn af Biktarvy að lokinni skilun.

Ef tekinn er stærri skammtur af Biktarvy en mælt er fyrir um

Ef tekinn er meira en ráðlagður skammtur af Biktarvy er hugsanlegt að þú sért í aukinni hættu á að fá aukaverkanir af lyfinu (sjá kafla 4, *Hugsanlegar aukaverkanir*).

Hafðu tafarlaust samband við lækinn eða næstu bráðamóttöku til að fá ráðleggingar. Geymdu eða taktu töfluglasið eða öskjuna með þér svo að þú getir auðveldlega lýst því sem þú hefur tekið.

Ef gleymist að taka Biktarvy

Mikilvægt er að geyma engum skammti af Biktarvy.

Ef skammtur gleymist:

- **Ef þú tekur eftir því innan við 18 klst.** frá þeim tíma sem þú tekur Biktarvy vanalega inn skaltu taka töfluna eins fljótt og mögulegt er. Taktu síðan næsta skammt eins og venjulega.
- **Ef þú tekur eftir því 18 klst. eða síðar** eftir þann tíma sem þú tekur Biktarvy vanalega inn skaltu ekki taka skammtinn sem gleymdist. Bíddu og taktu næsta skammt á venjulegum tíma.

Ef þú kastar upp innan 1 klst. eftir að Biktarvy er tekið skal taka aðra töflu. Ef þú kastar upp meira en 1 klst. eftir að Biktarvy er tekið þarf ekki að taka aðra töflu fyrr en kemur að næsta venjulega skammti.

Ekki hætta að taka Biktarvy

Ekki hætta að taka Biktarvy nema ræða við lækinn. Ef þú hættir meðferð með Biktarvy getur það haft alvarleg áhrif á verkun við síðari meðferð. Ef notkun Biktarvy er hætt af einhverjum ástæðum skaltu ræða við lækinn áður en þú byrjar aftur að taka Biktarvy töflur.

Ef birgðir þínar af Biktarvy eru farnar að minnka skaltu biðja lækinn eða lyfjafræðinginn um meira. Þetta er mjög mikilvægt þar sem veirufjöldinn kann að aukast ef hætt er að nota lyfið, jafnvel aðeins í stuttan tíma. Mögulegt er að erfiðara verði að meðhöndla sjúkdóminn í kjölfarið.

Ef þú ert bæði með HIV-sýkingu og lifrabólgu B er sérstaklega áriðandi að hætta ekki meðferðinni með Biktarvy án þess að ræða fyrst við lækinn. Þú getur þurft að fara í blóðprufur í nokkra mánuði eftir að meðferð er hætt. Hjá sumum sjúklingum með langt genginn lifrarsjúkdóm eða skorpulifur er ekki mælt með að hætta meðferð þar sem slíkt getur leitt til versnunar lifrabólgu, sem getur reynst lífshættulegt.

→ **Segðu læknum tafarlaust** frá öllum nýjum eða óvenjuleg einkennum að meðferð lokinni, sérstaklega einkennum sem þú tengir við lifrabólgu B sýkinguna.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hugsanlegar aukaverkanir: látið lækinn vita tafarlaust

- **Teikn um bólgu eða sýkingu.** Hjá sumum sjúklingum með langt gengna HIV-sýkingu (alnæmi) og sögu um tækifærissýkingar (sýkingar sem koma fram hjá fólki með veiklað ónæmiskerfi) er hugsanlegt að teikn og einkenni um bólgu frá fyrri sýkingum komi fram fljótlega eftir að meðferð við HIV er hafin. Talið er að þessi einkenni séu vegna bættrar ónæmissvörunar líkamans sem gerir líkamanum kleift að berjast gegn sýkingum sem kunna að hafa verið til staðar án greinilegra einkenna.
- **Sjálfsónæmisraskanir,** þegar ónæmiskerfið ræðst á heilbrigðan líkamsvef, geta einnig komið fram eftir að byrjað er að taka lyf við HIV-sýkingu. Sjálfsónæmisraskanir kunna að koma fram mörgum mánuðum eftir að meðferð hefst. Vertu á varðbergi fyrir einkennum um sýkingu eða öðrum einkennum á borð við:
 - slappleika í vöðvum
 - slappleika sem hefst í höndum og fótum og færist svo upp að búknum
 - hjartsláttarónot, skjálfta eða ofvirkni

→ **Ef vart verður við þessi eða einhver þessara einkenna bólgu eða sýkingar skaltu láta lækinn tafarlaust vita.**

Algengar aukaverkanir

(geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- þunglyndi
- óeðlilegir draumar
- höfuðverkur
- sundl
- niðurgangur
- ógleði
- þreyta

Sjaldgæfar aukaverkanir

(geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- blóðleysi
- uppköst
- kviðverkir
- meltingarvandamál sem valda óþægindum eftir máltíðir (*meltingarónot*)
- vindgangur
- þroti í andliti, á vörum, tungu eða hálsi (*ofsabjúgur*)
- kláði
- útbrot
- ofsakláði
- liðverkir
- sjálfsvígshugsanir og sjálfsvígstilraunir (einkum hjá sjúklingum sem hafa áður verið með þunglyndi eða geðræn vandamál)
- kvíði
- svefntruflanir

Blóðrannsóknir kunna einnig að sýna:

- hærri gildi af efnum í blóði sem kallast gallrauði og/eða kreatínín

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir

(geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- Stevens-Johnson heilkenni er alvarlegt lífshættulegt ástand sem hefst venjulega á flensulíkum einkennum. Nokkrum dögum síðar koma fram önnur einkenni, þar á meðal:
 - Aum, rauð eða fjólublá húð sem virðist vera brennd og flagnar
 - Blöðrur á húð, munni, nefi og kynfærum
 - Rauð, aum og vot augu

→ Ef vart verður við einhver þessara einkenna, skaltu tafarlaust hætta töku lyfsins og láta lækinn strax vita.

→ Látið lækinn vita ef aukaverkanir verða alvarlegar.

Aðrar aukaverkanir sem geta komið fyrir meðan á HIV meðferð stendur

Tíðni eftirfarandi aukaverkana er ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

- **Beinkvillar.** Sumir sjúklingar sem taka samsett lyf gegn retróveirum eins og Biktarvy kunna að þróa með sér beinsjúkdóm sem kallast *beindrep* (dauði beinvefs vegna skorts á aðveitu blóðs til beinsins). Taka þessarar tegundar lyfja um langt skeið, taka barkstera, áfengisdrykkja, mjög veiklað ónæmiskerfi og yfirþyngd eru hugsanlega nokkrir af mörgum áhættuþáttum hvað varðar þróun þessa sjúkdóms. Merki um beindrep eru:
 - stífleiki í liðum
 - óþægindi og verkir í liðum (einkum í mjöðm, hné og öxl)
 - erfiðleikar við hreyfingu

→ Gerið læknum viðvart ef vart verður við einhver þessara einkenna.

Meðan á HIV-meðferð stendur getur líkamsþyngd, gildi blóðfitu og glúkósa aukist. Þetta er að hluta tengt betri heilsu og lífsstíl og hvað varðar blóðfitu er það stundum tengt HIV-lyfjunum sjálfum. Læknirinn mun gera próf vegna breytinganna.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Biktarvy

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og glasinu eða þynnuþrilmum á eftir {EXP}. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Glas

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Geymið glasið vel lokað. Notið ekki ef innsiglið á opi glassins er rofið eða vantar.

Þynna

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Notið ekki ef filman á þynnunni er skemmd eða götuð.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Biktarvy inniheldur

Virku innihaldsefnin eru biktegravír, emtrícítabín og tenófóvír alafenamíð. Hver Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg tafla inniheldur biktegravír natríum sem jafngildir 50 mg af biktegravíri, 200 mg af emtrícítabíni og tenófóvír alafenamíð fúmarat sem jafngildir 25 mg af tenófóvír alafenamíði.

Önnur innihaldsefni eru

Töflukjarni

Örkristallaður sellulósi (E460), kroskarmellósi natríum (E468), magnesíum stearat (E470b).

Filmuhúð

Pólývínýl alkóhól (E203), títantvíoxíð (E171), makrógól (E1521), talkúm (E553b), rautt járnnoxíð (E172), svart járnnoxíð (E172).

Lýsing á útliti Biktarvy og pakkningastærðir

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur eru purpurabrúnar, hylkisлага, filmuhúðaðar töflur, ígreyphtar á annarri hliðinni með „GSI“ og „9883“ á hinni.

Töflurnar eru afgreiddar annaðhvort í glasi eða þynnupakkningu. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Glas

Biktarvy er afgreitt í glösum með 30 töflum og í pakkningum með 3 glösum, sem hvert inniheldur 30 töflur. Hvert glas inniheldur rakadrægt kísilgel sem geyma skal í glasinu til þess að vernda töflurnar. Rakadræga kísilgelið er í sérstökum posa eða hylki og ekki á að gleypa það.

Þynna

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg töflur geta einnig verið afgreiddar í þynnupakkningum með 30 töflum og fjölpakkningum með 3 öskjum, hver með 30 töflum. Hver stök pakkning inniheldur 4 þynnustrimla með 7 töflum og 1 þynnustrimil með 2 töflum. Hvert þynnuhólf inniheldur þurrkefni sem á ekki að taka úr eða gleypa.

Markaðsleyfishafi

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írland

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

Gilead Sciences, S.L.

Tel: + 34 (0) 91 378 98 30

France

Gilead Sciences

Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

Hrvatska

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ireland

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 214 825 999

Ísland

Gilead Sciences Sweden AB

Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Italia

Gilead Sciences S.r.l.

Tel: + 39 02 439201

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.

Τηλ: + 30 (0) 210 8930 100

Latvija

Gilead Sciences Ireland UC

Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

Polska

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0) 22 262 8702

Portugal

Gilead Sciences, Lda.

Tel: + 351 (0) 21 7928790

România

Gilead Sciences (GSR) S.R.L

Tel: + 40 31 631 18 00

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.

Tel: + 421 (0) 232 121 210

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB

Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB

Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í .Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.