

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder biktgravirnatrium tilsvarende 30 mg biktgravir, 120 mg emtricitabin og tenofovirafenamidfumarat tilsvarende 15 mg tenofovirafenamid.

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder biktgravirnatrium tilsvarende 50 mg biktgravir, 200 mg emtricitabin og tenofovirafenamidfumarat tilsvarende 25 mg tenofovirafenamid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett (tablett).

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg filmdrasjerte tabletter

Rosa, kapselformet, filmdrasjert tablett, merket med "BVY" på den ene siden og en delestrek på den andre siden av tablett. Hver tablett er omtrent 14 mm × 6 mm. Delestreken er kun ment for å lette deling slik at det blir enklere å svelge tablett, og ikke for å dele den i like doser.

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter

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

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Biktarvy er indisert til behandling av humant immunsviktvirus 1 (hiv-1)-infeksjon hos voksne og pediatriske pasienter som er minst 2 år og veier minst 14 kg, uten nåværende eller tidligere påvist virusresistens mot integrasehemmerklassen, emtricitabin eller tenofovir (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

Dosering

Pediatriske pasienter som er minst 2 år og veier minst 14 kg og mindre enn 25 kg
En 30 mg/120 mg/15 mg tablett daglig.

Voksne og pediatriske pasienter som veier minst 25 kg
En 50 mg/200 mg/25 mg tablett daglig.

Glemte doser

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

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

Spesielle populasjoner

Eldre

Det er ikke nødvendig med dosejustering av Biktarvy hos pasienter i alderen ≥ 65 år (se pkt. 4.8 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

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

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke nødvendig med en dosejustering av Biktarvy hos pasienter som veier ≥ 35 kg med beregnet kreatininclearance (CrCl) ≥ 30 ml/min.

Det er ikke nødvendig med en dosejustering av Biktarvy hos voksne pasienter med terminal nyresykdom (beregnet kreatininclearance < 15 ml/min) som får kronisk hemodialyse. Biktarvy skal imidlertid normalt unngås, og kun brukes hos disse pasientene hvis de potensielle fordelene anses å oppveie de potensielle risikoene (se pkt. 4.4 og 5.2). På dager med hemodialyse skal Biktarvy administreres etter fullført hemodialysebehandling.

Biktarvy skal unngås hos pasienter med beregnet kreatininclearance ≥ 15 ml/min og < 30 ml/min, eller < 15 ml/min som ikke får kronisk hemodialyse, da sikkerheten til Biktarvy ikke har blitt fastslått i disse populasjonene (se pkt. 5.2).

Det finnes ingen tilgjengelige data for å gi doseanbefalinger hos pasienter som veier < 35 kg med nedsatt nyrefunksjon eller hos pediatriske pasienter under 18 år med terminal nyresykdom.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Biktarvy hos barn under 2 år eller som veier under 14 kg har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

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

På grunn av den bitre smaken anbefales det at de filmdrasjerte tablettene ikke tygges eller knuses. For pasienter som ikke klarer å svelge tablettene hel, kan tablettene deles i to og de to halvdelene kan tas etter hverandre. Det er viktig å sørge for at hele dosen tas umiddelbart.

4.3 Kontraindikasjoner

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

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

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

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

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

Biktarvy inneholder tenofoviralfenamid, som er aktivt mot hepatitt B-virus (HBV).

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

Leversykdommer

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

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

Vekt og metabolske parametre

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

Mitokondriell dysfunksjon etter eksponering *in utero*

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

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av CART, kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske patogener oppstå og medføre alvorlige kliniske tilstander, eller forverring av symptomer. Slike reaksjoner har særlig vært sett i løpet av de første ukene eller månedene etter oppstart av CART. Relevante eksempler omfatter cytomegalovirus-

retinitt, generaliserte og/eller fokale mykobakterieinfeksjoner og *Pneumocystis jirovecii*-pneumonier. Ethvert symptom på inflammasjon bør utredes, og om nødvendig skal behandling startes.

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

Opportunistiske infeksjoner

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

Osteonekrose

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

Nefrotoksisitet

Etter markedsføring er tilfeller av nedsatt nyrefunksjon, inkludert akutt nyresvikt og proksimal renal tubulopati, rapportert med legemidler som inneholder tenofoviralfenamid. En potensiell risiko for nefrotoksisitet som følge av kronisk eksponering for lave nivåer av tenofovir på grunn av dosering med tenofoviralfenamid kan ikke utelukkes (se pkt. 5.3).

Det anbefales at nyrefunksjonen evalueres hos alle pasienter før, eller når man initierer, behandling med Biktarvy, og at den også overvåkes under behandling hos alle pasienter, etter klinisk behov. Seponering av Biktarvy bør vurderes hos pasienter som utvikler klinisk signifikant nedsatt nyrefunksjon, eller ved tegn på proksimal renal tubulopati.

Pasienter med terminal nyresykdom i kronisk hemodialyse

Biktarvy skal normalt unngås, men kan brukes hos voksne med terminal nyresykdom (beregnet $\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$) i kronisk hemodialyse hvis de potensielle fordelene oppveier de potensielle risikoene (se pkt. 4.2). I en studie av emtricitabin + tenofoviralfenamid i kombinasjon med elvitegravir + kobicistat som en kombinasjonstablett med fast dose (E/C/F/TAF) hos hiv-1-infiserte voksne med terminal nyresykdom (beregnet $\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$) i kronisk hemodialyse, vedvarte effekten i 96 uker, men emtricitabineksponeringen var signifikant høyere enn hos pasienter med normal nyrefunksjon. Effekten vedvarte også i studiens forlengelsesfase der 10 pasienter byttet til Biktarvy i 48 uker. Selv om ingen ytterligere bivirkninger ble identifisert, er det fortsatt usikkerhet rundt følgene av økt emtricitabineksponering (se pkt. 4.8 og 5.2).

Samtidig administrering av andre legemidler eller kosttilskudd

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

Hos gravide pasienter anbefales dosejusteringer for samtidig administrasjon av antacida, orale legemidler eller kosttilskudd som inneholder polyvalente kationer (se pkt. 4.5).

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

Biktarvy skal ikke administreres samtidig med andre antiretrovirale legemidler.

Pediatrik populasjon

Reduksjoner i beinmineraltettheten ($BMD \geq 4\%$) i ryggraden og hele kroppen minus hodet (TBLH) har blitt rapportert hos pasienter i alderen 3 til < 12 år som fikk legemidler som inneholdt tenofoviralfenamid i 48 uker (se pkt. 4.8). De langvarige virkningene av endringer i BMD på bein i vekst, inkludert risikoen for frakturer, er usikre. En tverrfaglig tilnærming anbefales når det skal avgjøres hvilken overvåking som er hensiktsmessig under behandlingen.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

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

Biktegravir

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

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

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

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

Emtricitabin

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

Tenofoviralfenamid

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

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

Andre interaksjoner

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

Tabell 1: Interaksjoner mellom enkeltkomponentene i Biktarvy og andre legemidler

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

Legemidler inndelt etter terapeutisk område/mulig interaksjonsmekanisme	Effekter på nivået av legemidler. Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefaling ved samtidig administrering med Biktarvy
Hiv-1-antivirale legemidler		
Atazanavir (300 mg én gang daglig), kobicistat (150 mg én gang daglig), biktegravir ¹ (Hemming av CYP3A, UGT1A1 og P-gp/BCRP)	Biktegravir: AUC: ↑ 306 % C _{max} : ↔	Samtidig administrering anbefales ikke.
Atazanavir (400 mg én gang daglig), biktegravir ¹ (Hemming av CYP3A og UGT1A1)	Biktegravir: AUC: ↑ 315 % C _{max} : ↔	
Anti-hepatitt C-virus-legemidler		
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg én gang daglig), Biktegravir/emtricitabin/tenofovirafenamid ²	Biktegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofovirafenamid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Ledipasvir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Sofosbuvirmetabolitt GS-331007: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Det er ikke nødvendig med dosejustering ved samtidig administrering.

Legemidler inndelt etter terapeutisk område/mulig interaksjonsmekanisme	Effekter på nivået av legemidler. Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefaling ved samtidig administrering med Biktarvy
Sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400/100/100+100 mg ³ én gang daglig), biktegravir/emtricitabin/tenofoviralafenamid (Hemming av P-gp/BCRP)	Biktegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofoviralafenamid: AUC: ↑ 57 % C _{max} : ↑ 28 % Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Sofosbuvirmetabolitt GS-331007: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Voksilaprevir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Det er ikke nødvendig med dosejustering ved samtidig administrering.
Antifungale midler		
Vorikonazol (300 mg to ganger daglig, biktegravir ¹) (Hemming av CYP3A)	Biktegravir: AUC: ↑ 61 % C _{max} : ↔	Ingen dosejustering er nødvendig ved samtidig administrering.
Itrakonazol Posakonazol (Hemming av P-gp/BCRP)	Interaksjonen er ikke undersøkt med noen av komponentene av Biktarvy. Samtidig administrering av itraconazol eller posakonazol kan øke plasmakonsentrasjonen av biktegravir.	
Makrolider		
Azitromycin Klaritromycin (Hemming av P-gp)	Interaksjonen er ikke undersøkt. Samtidig administrering av azitromycin eller klaritromycin kan øke plasmakonsentrasjonen av biktegravir.	Det anbefales å utvise forsiktighet på grunn av effekten disse legemidlene kan ha på biktegravir-komponenten i Biktarvy.
ANTI-KONVULSIVA		
Karbamazepin (titrert fra 100 mg til 300 mg to ganger daglig), emtricitabin/tenofoviralafenamid ⁴ (Induksjon av CYP3A, UGT1A1 og P-gp)	Tenofoviralafenamid: AUC: ↓ 54 % C _{max} : ↓ 57 % Interaksjonen er ikke undersøkt med biktegravir. Samtidig administrering av karbamazepin kan redusere plasmakonsentrasjonen av biktegravir.	Samtidig administrering anbefales ikke.

Legemidler inndelt etter terapeutisk område/mulig interaksjonsmekanisme	Effekter på nivået av legemidler. Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefaling ved samtidig administrering med Biktarvy
Okskarbazepin Fenobarbital Fenytoin (Induksjon av CYP3A, UGT1A1 og P-gp)	Interaksjonen er ikke undersøkt med noen av komponentene av Biktarvy. Samtidig administrering av okskarbazepin, fenobarbital eller fenytoin kan redusere plasmakonsentrasjoner av biktegravir og tenofoviralfenamid.	Samtidig administrering anbefales ikke.
ANTACIDA, KOSTTILSKUDD OG BUFREDE LEGEMIDLER		
Antacid suspensjon med magnesium/aluminium (20 ml enkeltdose ⁵), biktegravir (kelatdannelse med polyvalente kationer)	Biktegravir (antacid suspensjon 2 timer før, fastende): AUC: ↓ 52 % C_{max}: ↓ 58 % Biktegravir (antacid suspensjon etter 2 timer, fastende): AUC: ↔ C_{max}: ↔ Biktegravir (samtidig administrering, fastende): AUC: ↓ 79 % C_{max}: ↓ 80 % Biktegravir (samtidig administrering med mat): AUC: ↓ 47 % C_{max}: ↓ 49 %	<i>For pasienter som ikke er gravide:</i> Biktarvy skal ikke tas samtidig med antacida eller kosttilskudd som inneholder magnesium og/eller aluminium, på grunn av den forventede betydelige reduksjonen i biktegravir-eksponering (se pkt. 4.4). Biktarvy skal administreres minst 2 timer før, eller sammen med mat 2 timer etter antacida eller kosttilskudd som inneholder magnesium og/eller aluminium. <i>For gravide pasienter:</i> Biktarvy skal administreres minst 2 timer før eller 6 timer etter inntak av antacida eller kosttilskudd som inneholder aluminium og/eller magnesium, uten hensyn til mat.
Ferrofumarat (324 mg enkeltdose), biktegravir (kelatdannelse med polyvalente kationer)	Biktegravir (samtidig administrering, fastende): AUC: ↓ 63 % C_{max}: ↓ 71 % Biktegravir (samtidig administrering med mat): AUC: ↔ C_{max}: ↓ 25 %	<i>For pasienter som ikke er gravide:</i> Biktarvy skal administreres minst 2 timer før orale legemidler eller kosttilskudd som inneholder jern, eller tas sammen med mat når som helst. <i>For gravide pasienter:</i> Biktarvy skal administreres minst 2 timer før eller 6 timer etter inntak av orale legemidler eller kosttilskudd som inneholder jern. Alternativt kan Biktarvy og orale legemidler eller kosttilskudd som inneholder jern tas sammen med mat når som helst.

Legemidler inndelt etter terapeutisk område/mulig interaksjonsmekanisme	Effekter på nivået av legemidler. Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefaling ved samtidig administrering med Biktarvy
Kalsiumkarbonat (1200 mg enkeltdose), biktegravir (kelatdannelse med polyvalente kationer)	Biktegravir (samtidig administrering, fastende): AUC: ↓ 33 % C _{max} : ↓ 42 % Biktegravir (samtidig administrering med mat): AUC: ↔ C _{max} : ↔	<i>For pasienter som ikke er gravide:</i> Biktarvy og kalsiumholdige orale legemidler eller kosttilskudd kan tas sammen, uten hensyn til mat. <i>For gravide pasienter:</i> Biktarvy skal administreres minst 2 timer før eller 6 timer etter inntak av orale legemidler eller kosttilskudd som inneholder kalsium. Alternativt kan Biktarvy og orale legemidler eller kosttilskudd som inneholder kalsium tas sammen med mat når som helst.
Sukralfat (kelatdannelse med polyvalente kationer)	Interaksjonen er ikke undersøkt med noen av komponentene av Biktarvy. Samtidig administrering kan redusere plasmakonsentrasjonen av biktegravir.	Samtidig administrering anbefales ikke.
ANTIDEPRESSIVA		
Sertralin (50 mg enkeltdose), tenofoviralafenamid ⁶	Tenofoviralafenamid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Sertralin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Det forventes ingen interaksjon med biktegravir og emtricitabin.	Det er ikke nødvendig med dosejustering ved samtidig administrering.
IMMUNSUPPRESSIVA		
Ciklosporin (i.v. eller oral bruk) (P-gp-hemming)	Interaksjonen er ikke undersøkt med noen av komponentene i Biktarvy. Samtidig administrering med ciklosporin (i.v. eller oral bruk) forventes å øke plasmakonsentrasjoner av både biktegravir og tenofoviralafenamid.	Samtidig administrering av ciklosporin (i.v. eller oral bruk) anbefales ikke. Hvis samtidig administrering er nødvendig, anbefales klinisk og biologisk overvåking, spesielt av nyrefunksjon.
ORALE ANTIDIABETIKA		
Metformin (500 mg to ganger daglig), biktegravir/emtricitabin/tenofoviralafenamid (hemming av OCT2/MATE1)	Metformin: AUC: ↑ 39 % C _{min} : ↑ 36 % C _{max} : ↔	Ingen dosejustering er nødvendig ved samtidig administrering hos pasienter med normal nyrefunksjon. Hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon, bør nøye overvåking vurderes ved oppstart av samtidig administrering av biktegravir med metformin, på grunn av høyere risiko for laktacidose hos disse pasientene. En justering av metformindosen bør vurderes om nødvendig.

Legemidler inndelt etter terapeutisk område/mulig interaksjonsmekanisme	Effekter på nivået av legemidler. Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefaling ved samtidig administrering med Biktarvy
ORALE PREVENSMIDLER		
Norgestimat (0,180/0,215/0,250 mg én gang daglig)/ etinyløstradiol (0,025 mg én gang daglig), biktgravir ¹	Norelgestromin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Ingen dosejustering er nødvendig ved samtidig administrering.
Norgestimat (0,180/0,215/0,250 mg én gang daglig), etinyløstradiol (0,025 mg én gang daglig)/emtricitabin/tenofovir-alafenamid ⁴	Norgestrel: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Etinyløstradiol: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Midazolam (2 mg, mikstur, enkeltdose), biktgravir/emtricitabin/tenofovir-alafenamid	Midazolam: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Ingen dosejustering er nødvendig ved samtidig administrering.

1 Denne studien ble utført med biktgravir 75 mg enkeltdose.

2 Denne studien ble utført med biktgravir/emtricitabin/tenofovir-alafenamid 75/200/25 mg én gang daglig.

3 Studie gjennomført med voksilaprevir 100 mg i tillegg for å oppnå voksilaprevireksponering som forventet hos HCV-infiserte pasienter.

4 Denne studien ble utført med emtricitabin/tenofovir-alafenamid 200/25 mg én gang daglig.

5 Antacida med maks. styrke inneholdt 80 mg aluminiumhydroksid, 80 mg magnesiumhydroksid og 8 mg simetikon per ml.

6 Denne studien ble utført med elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofovir-alafenamid 150/150/200/10 mg én gang daglig.

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

En stor mengde data (utfallet av mer enn 1000 eksponerte graviditeter) indikerer ikke potensial for misdannelser eller føto-/neonatal toksisitet assosiert med emtricitabin eller tenofovir-alafenamid. En moderat mengde data (utfallet av mellom 300-1000 graviditeter) indikerer ikke potensial for misdannelser eller føto-/neonatal-toksisitet forårsaket av biktgravir.

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

I en studie utført på gravide kvinner som fikk Biktarvy, var eksponeringen av biktgravir, emtricitabin og tenofovir-alafenamid lavere under graviditet (se pkt. 5.2).

Derfor kan Biktarvy brukes under graviditet dersom de mulige fordelene veier opp for mulig risiko for fosteret. Dessuten bør virusmengden overvåkes nøye i samsvar med etablerte behandlingsretningslinjer.

Amming

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

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

For å unngå at spedbarnet smittes av hiv anbefales det at hiv-smittede kvinner ikke ammer.

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Biktarvy kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter bør informeres om at det er rapportert om svimmelhet under behandling med komponentene i Biktarvy (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

I kliniske studier av behandlingsnaive pasienter som fikk Biktarvy, var de hyppigst rapporterte bivirkningene i den dobbeltblinde fasen (uke 144) hodepine (5 %), diaré (5 %) og kvalme (4 %).

Bivirkningstabell

Vurdering av bivirkninger er basert på sikkerhetsdata fra alle fase 2- og 3-studier med Biktarvy og fra erfaring etter markedsføring. Bivirkningene i tabell 2 er listet opp etter organklasser og frekvens. Frekvenser er definert som følger: vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$) og sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$).

Tabell 2: Tabell over bivirkninger¹

Frekvens	Bivirkning
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	
Mindre vanlige:	anemi ²
<i>Psykiatriske lidelser</i>	
Vanlige:	depresjon, unormale drømmer
Mindre vanlige:	suicidale tanker, selvmordsforsøk (spesielt hos pasienter med tidligere depresjon eller psykiatrisk sykdom), angst, søvnforstyrrelser
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	
Vanlige:	hodepine, svimmelhet
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	
Vanlige:	diaré, kvalme
Mindre vanlige:	oppkast, abdominale smerter, dyspepsi, flatulens
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>	
Mindre vanlige:	hyperbilirubinemi
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>	
Mindre vanlige:	angioødem ^{3,4} , utslett, pruritus, urtikaria ⁴
Sjeldne:	Stevens-Johnsons syndrom ⁵
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>	
Mindre vanlige:	artralgi

Frekvens	Bivirkning
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	
Vanlige:	fatigue

- 1 Med unntak av angioødem, anemi, urtikaria og Stevens-Johnsons syndrom (se fotnote 2-5), ble alle bivirkninger identifisert fra kliniske studier av Biktarvy. Frekvensene ble hentet fra den dobbeltblinde fasen (uke 144) i kliniske fase 3-studier av Biktarvy med behandlingsnaive pasienter (GS-US-380-1489 og GS-US-380-1490).
- 2 Denne bivirkningen ble ikke sett i de kliniske studiene av legemidler som inneholdt emtricitabin + tenofoviralfenamid, men ble observert i kliniske studier eller etter markedsføring når emtricitabin ble brukt sammen med andre antiretrovirale legemidler.
- 3 Denne bivirkningen ble observert for legemidler som inneholder emtricitabin ved overvåkning etter markedsføring.
- 4 Denne bivirkningen ble identifisert via overvåkning etter markedsføring for legemidler som inneholder tenofoviralfenamid.
- 5 Denne bivirkningen ble identifisert via overvåkning etter markedsføring for Biktarvy. Frekvensen er beregnet ved hjelp av 3/X, hvor X står for samlet antall forsøkspersoner som ble eksponert for Biktarvy i kliniske studier (N = 3963).

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Metabolske parametre

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

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av CART, kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske infeksjoner oppstå. Autoimmune forstyrrelser (som Graves sykdom og autoimmun hepatitt) er også rapportert. Rapportert tid til inntreden er imidlertid varierende, og disse bivirkningene kan forekomme mange måneder etter at behandlingen er igangsatt (se pkt. 4.4).

Osteonekrose

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

Endringer i serumkreatinin

Biktegravir øker serumkreatinin grunnet hemming av tubulær sekresjon av kreatinin, men disse endringene anses ikke å være klinisk relevante siden de ikke reflekterer en endring i glomerulær filtrasjonshastighet. Økninger i serumkreatinin oppsto innen uke 4 av behandlingen, og holdt seg stabile gjennom 144 uker. I studie GS-US-380-1489 og GS-US-380-1490 økte median (Q1; Q3) serumkreatinin med 0,11 (0,03; 0,19) mg/dl (9,7 [2,7; 16,8] µmol/l), 0,11 (0,04; 0,19) mg/dl (9,7 [3,5; 16,8] µmol/l) og 0,12 (0,06; 0,21) mg/dl (10,6 [5,3; 18,6] µmol/l) fra baseline til uke 144 i gruppene med henholdsvis Biktarvy, abakavir/dolutegravir/lamivudin og dolutegravir + emtricitabin/tenofoviralfenamid. Det var ingen seponeringer grunnet nyrebivirkninger gjennom 144 uker hos pasienter som fikk Biktarvy i kliniske studier.

Endringer i bilirubin

I studie GS-US-380-1489 og GS-US-380-1490 ble økninger i total bilirubin observert hos 17 % av behandlingsnaive pasienter som fikk administrert Biktarvy i 144 uker. Økningene var primært av grad 1 (12 %) og grad 2 (4 %) ($\geq 1,0$ til $2,5 \times$ øvre normalgrense [ULN]), og var ikke assosiert med leverbivirkninger eller andre leverrelaterte laboratorieavvik. Fem pasienter som fikk Biktarvy (1 %), hadde bilirubinøkninger av grad 3 som ikke ble ansett som relaterte til studielegemidlet. Det var ingen seponeringer grunnet leverbivirkninger gjennom 144 uker i kliniske Biktarvy-studier.

Pediatrisk populasjon

Sikkerheten til Biktarvy ble evaluert hos 50 hiv-1-infiserte ungdom i alderen 12 til < 18 år som veide ≥ 35 kg gjennom 96 uker (48-ukers hovedfase og 48-ukers forlengelse), hos 50 barn i alderen 6 til < 12 år som veide ≥ 25 kg gjennom 96 uker (48-ukers hovedfase og 48-ukers forlengelse) og hos 22 barn ≥ 2 år som veide ≥ 14 til < 25 kg gjennom 24 uker i en åpen klinisk studie (GS-US-380-1474). I denne studien ble ingen nye bivirkninger observert hos pediatriske forsøkspersoner ≥ 2 år med hiv-1 sammenlignet med voksne forsøkspersoner med hiv-1. Beinmineraltetthetsdata ble ikke innhentet i

denne studien. Reduksjoner i BMD i ryggraden og TBLH ≥ 4 % har blitt rapportert hos pediatriske pasienter som fikk andre legemidler som inneholdt tenofoviralfenamid i 48 uker (se pkt. 4.4).

Andre spesielle populasjoner

Pasienter med samtidig hepatitt B-infeksjon

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

Eldre

Studiene GS-US-380-1844, GS-US-380-1878 og den spesifikke studien GS-US-380-4449 hos pasienter ≥ 65 år (evaluering av 86 hiv-1-infiserte, virologisk suppresserte forsøkspersoner ≥ 65 år) inkluderte 111 pasienter ≥ 65 år som fikk Biktarvy. Hos disse pasientene ble det ikke observert forskjeller i sikkerhetsprofilen til Biktarvy.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Sikkerheten til emtricitabin + tenofoviralfenamid ble evaluert i en enkeltarmet, åpen klinisk studie (GS-US-292-1825), der 55 virologisk suppresserte hiv-1-infiserte pasienter med terminal nyresykdom ($\text{eGFR}_{\text{CG}} < 15$ ml/min) i kronisk hemodialyse fikk emtricitabin + tenofoviralfenamid i kombinasjon med elvitegravir + kobicistat som kombinasjonstablett med fast dose i 96 uker. I en forlengelsesfase av studie GS-US-292-1825 byttet 10 pasienter til Biktarvy i 48 uker. Ingen ytterligere bivirkninger ble identifisert hos pasienter med terminal nyresykdom i kronisk hemodialyse i denne studien (se pkt. 4.4 og 5.2).

Graviditet

Biktarvy ble evaluert i en klinisk studie av 33 hiv-1-infiserte virologisk suppresserte (hiv-1 RNA < 50 kopier/ml) gravide voksne som fikk 50 mg/200 mg/25 mg Biktarvy én gang daglig fra andre eller tredje trimester til etter fødsel. Det ble ikke gjort noen nye sikkerhetsfunn sammenlignet med den kjente sikkerhetsprofilen for Biktarvy hos hiv-1-infiserte voksne.

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

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

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme og farmakodynamiske effekter

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

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

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

Antiviral aktivitet *in vitro*

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

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

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

Resistens

In vitro

Hiv-1-isolater med redusert følsomhet for biktegravir er blitt selektert i cellekultur. I ett utvalg oppsto aminosyresubstitusjonene M50I og R263K og fenotypisk følsomhet for biktegravir ble redusert henholdsvis 1,3, 2,2 og 2,9 ganger for M50I, R263K og M50I + R263K. I et annet utvalg oppsto

aminosyresubstitusjonene T66I og S153F og fenotypisk følsomhet for biktegravir ble endret 0,4, 1,9 og 0,5 ganger for henholdsvis T66I, S153F og T66I + S153F.

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

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

In vivo

Blant behandlingsnaive pasienter (studie GS-US-380-1489 og GS-US-380-1490) til og med uke 144 i den dobbeltblinde fasen eller 96 uker i den åpne forlengelsesfasen, hadde ingen pasienter som fikk Biktarvy, med hiv-1 RNA ≥ 200 kopier/ml ved bekreftet virologisk svikt eller ved tidspunktet for tidlig seponering av studiemedisinen, hiv-1 med behandlingsrelatert genotypisk eller fenotypisk resistens overfor biktegravir, emtricitabin eller tenofovirafenamid i den endelige resistensanalysepopulasjonen (n = 11 med data). På tidspunktet for inklusjon i studien hadde én behandlingsnaiv pasient de eksisterende INSTI-resistensrelaterte mutasjonene Q148H + G140S og hiv-1 RNA < 50 kopier/ml i uke 4 til uke 144. I tillegg hadde 6 pasienter den eksisterende INSTI-resistensrelaterte mutasjonen T97A, og alle hadde hiv-1 RNA < 50 kopier/ml i uke 144 eller ved siste besøk.

Hos virologisk suppresserte pasienter (studie GS-US-380-1844 og GS-US-380-1878) hadde ingen pasienter som fikk Biktarvy, med hiv-1 RNA ≥ 200 kopier/ml ved bekreftet virologisk svikt i uke 48, eller ved tidspunktet for tidlig seponering av studiemedisinen, hiv-1 med behandlingsrelatert genotypisk eller fenotypisk resistens overfor biktegravir, emtricitabin eller tenofovirafenamid i den endelige resistensanalysepopulasjonen (n = 2).

Kryssresistens

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

Biktegravir viste tilsvarende antiviral aktivitet mot 5 ikke-nukleosid revers transkriptasehemmer (NNRTI)-resistente, 3 NRTI-resistente og 4 proteasehemmer (PI)-resistente hiv-1-mutante kloner, sammenlignet med villtypestammen.

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

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

Kliniske data

Effekten og sikkerheten til Biktarvy hos hiv-1-infiserte, behandlingsnaive voksne er basert på 48-ukers og 144-ukers data fra to randomiserte, dobbeltblinde studier med aktiv kontroll, GS-US-380-1489

(n = 629) og GS-US-380-1490 (n = 645). Videre er tilleggsdata om effekt og sikkerhet tilgjengelige fra voksne som fikk åpen behandling med Biktarvy i ytterligere 96 uker etter uke 144 i den valgfrie forlengelsesfasen av disse studiene (n = 1025).

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

Hiv-1-infiserte, behandlingsnaive pasienter

I studie GS-US-380-1489 ble pasienter randomisert i forholdet 1:1 til å motta enten biktegravir/emtricitabin/tenofoviralfenamid (B/F/TAF) (n = 314) eller abakavir/dolutegravir/lamivudin (600/50/300 mg) (n = 315) én gang daglig. I studie GS-US-380-1490 ble pasienter randomisert i forholdet 1:1 til å motta enten B/F/TAF (n = 320) eller dolutegravir + emtricitabin/tenofoviralfenamid (50+200/25 mg) (n = 325) én gang daglig.

I studie GS-US-380-1489 og GS-US-380-1490 var gjennomsnittsalderen 35 år (18-77 år), 89 % var menn, 58 % var hvite, 33 % var mørkhudete av afrikansk opprinnelse og 3 % var asiatiske. Tjuefire prosent (24 %) av pasientene var av spansk/latin-amerikansk herkomst. Prevalensen av forskjellige subtyper var sammenlignbar på tvers av alle tre behandlingsgrupper, med subtype B som dominerende i begge grupper; 11 % var ikke B-subtyper. Gjennomsnittlig baseline plasma hiv-1 RNA var 4,4 log₁₀ kopier/ml (1,3-6,6). Gjennomsnittlig baseline CD4⁺ celleantall var 460 celler/mm³ (0-1636) og 11 % hadde CD4⁺ celleantall mindre enn 200 celler/mm³. Atten prosent av pasientene hadde virusmengde ved baseline på mer enn 100 000 kopier/ml. I begge studier ble pasienter stratifisert etter baseline hiv-1 RNA (100 000 kopier/ml eller mindre, mer enn 100 000 kopier/ml til 400 000 kopier/ml eller mindre, eller mer enn 400 000 kopier/ml), etter CD4⁺ celleantall (mindre enn 50 celler/μl, 50-199 celler/μl, eller 200 celler/μl eller mer), og etter region (USA eller utenfor USA).

Behandlingsutfall i studie GS-US-380-1489 og GS-US-380-1490 ved uke 48 og 144 er vist i tabell 3.

Tabell 3: Samlede virologiske resultater fra studiene GS-US-380-1489 og GS-US-380-1490 ved uke 48^a og 144^b

	Uke 48			Uke 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/DT G/ 3TC (n = 315) ^d	DTG + F/TAF (n = 325) ^e
Hiv-1 RNA < 50 kopier/ml	91 %	93 %	93 %	82 %	84 %	84 %
Behandlingsforskjell (95 % KI) B/F/TAF kontra komparator	-	-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 kopier/ml^f	3 %	3 %	1 %	3 %	3 %	3 %
Ingen virologiske data ved uke 48- eller 144-vinduet	6 %	4 %	6 %	16 %	13 %	13 %
Seponert studielegemiddel pga. bivirkninger eller død ^g	< 1 %	1 %	1 %	2 %	2 %	3 %
Seponert studielegemiddel av andre grunner og siste tilgjengelige hiv-1 RNA < 50 kopier/ ml ^h	4 %	3 %	4 %	13 %	11 %	9 %
Manglende data i løpet av vinduet, men tar studielegemiddel	2 %	< 1 %	1 %	1 %	< 1 %	1 %

	Uke 48			Uke 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/DT G/ 3TC (n = 315) ^d	DTG + F/TAF (n = 325) ^e
Andel (%) pasienter med hiv-1 RNA < 50 kopier/ml etter subgruppe						
Etter baseline viral belastning						
≤ 100 000 kopier/ml	92 %	94 %	93 %	82 %	86 %	84 %
> 100 000 kopier/ml	87 %	90 %	94 %	79 %	74 %	83 %
Etter baseline CD4+ celleantall						
< 200 celler/mm ³	90 %	81 %	100 %	80 %	69 %	91 %
≥ 200 celler/mm ³	91 %	94 %	92 %	82 %	86 %	83 %
Hiv-1 RNA < 20 kopier/ml	85 %	87 %	87 %	78 %	82 %	79 %

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

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

b Uke 144-vindu var mellom dag 967 og 1050 (inklusive).

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

d Studie GS-US-380-1489.

e Studie GS-US-380-1490.

f Inkluderer pasienter som hadde ≥ 50 kopier/ml i uke 48- eller 144-vinduet; pasienter som seponerte tidlig pga. mangel på eller tap av effekt (n = 0), pasienter som seponerte av andre grunner enn bivirkninger, død eller mangel på eller tap av effekt (B/F/TAF n = 12 og 15; ABC/DTG/3TC n = 2 og 7; DTG + F/TAF n = 3 og 6, ved henholdsvis uke 48 og 144), og som på tidspunktet for seponeringen hadde en virusmengde på ≥ 50 kopier/ml.

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

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

B/F/TAF var ikke underlegent (non-inferior) i å oppnå hiv-1 RNA < 50 kopier/ml ved både uke 48 og 144 sammenlignet med henholdsvis abakavir/dolutegravir/lamivudin og med dolutegravir + emtricitabin/tenofovirafenenamid. Behandlingsresultatene i de ulike behandlingsgruppene var like for undergruppene med hensyn til alder, kjønn, etnisitet, baseline virusbelastning, baseline CD4+ celleantall og region.

I studie GS-US-380-1489 og GS-US-380-1490 var gjennomsnittssøkningen fra baseline i CD4+ celleantall ved uke 144: 288, 317 og 289 celler/mm³ i de samlede gruppene med henholdsvis B/F/TAF, abakavir/dolutegravir/lamivudin og dolutegravir + emtricitabin/tenofovirafenenamid.

I den valgfrie 96-ukers åpne forlengelsesfasen i studie GS-US-380-1489 og GS-US-380-1490 ble høy andel av virologisk suppressjon oppnådd og opprettholdt.

Hiv-1-infiserte, virologisk suppresserte pasienter

I studie GS-US-380-1844 ble effekten og sikkerheten ved å bytte fra et regime med dolutegravir + abakavir/lamivudin eller abakavir/dolutegravir/lamivudin til B/F/TAF evaluert i en randomisert, dobbeltblind studie av virologisk suppresserte (hiv-1 RNA < 50 kopier/ml) hiv-1-infiserte voksne (n = 563). Pasientene måtte ha vært stabilt suppresserte (hiv-1 RNA < 50 kopier/ml) på sitt baseline-regime i minst 3 måneder før inklusjon i studien. Pasientene ble randomisert i forholdet 1:1 til enten å bytte til B/F/TAF ved baseline (n = 282), eller fortsette med sitt baseline antiretrovirale regime (n = 281). Pasientene hadde en gjennomsnittsalder på 45 år (20-71 år), 89 % var menn, 73 % var hvite og 22 % var mørkhudete av afrikansk opprinnelse. Sytten prosent (17 %) av pasientene var av spansk/latin-amerikansk herkomst. Prevalensen av forskjellige hiv-1-subtyper var sammenlignbar mellom behandlingsgruppene, med subtype B som dominerende i begge grupper; 5 % var ikke B-subtyper. Gjennomsnittlig baseline CD4+ celleantall var 723 celler/mm³ (124-2444).

I studie GS-US-380-1878 ble effekten og sikkerheten ved å bytte fra enten abakavir/lamivudin eller emtricitabin/tenofovir disoproksilfumarat (200/300 mg) pluss atazanavir eller darunavir (forsterket enten med kobicistat eller ritonavir) til B/F/TAF evaluert i en randomisert, åpen studie av virologisk

supprimerte hiv-1-infiserte voksne (n = 577). Pasientene måtte ha vært stabilt supprimerte på sitt baseline-regime i minst 6 måneder og måtte ikke tidligere ha vært behandlet med noen INSTI. Pasientene ble randomisert i forholdet 1:1 til enten å bytte til B/F/TAF (n = 290) eller fortsette på sitt baseline antiretrovirale regime (n = 287). Pasientene hadde en gjennomsnittsalder på 46 år (20-79 år), 83 % var menn, 66 % var hvite og 26 % var mørkhudete av afrikansk opprinnelse. Nitten prosent (19 %) av pasientene var av spansk/latin-amerikansk herkomst. Gjennomsnittlig baseline CD4+ celleantall var 663 celler/mm³ (62-2582). Prevalensen av forskjellige subtyper var sammenlignbar på tvers av behandlingsgruppene, med subtype B som dominerende i begge grupper; 11 % var ikke B-subtyper. Pasientene ble stratifisert etter tidligere behandlingsregime. Ved screening fikk 15 % av pasientene abakavir/lamivudin pluss atazanavir eller darunavir (forsterket med enten kobicistat eller ritonavir) og 85 % av pasientene fikk emtricitabin/tenofoviridisoproksilfumarat pluss atazanavir eller darunavir (forsterket med enten kobicistat eller ritonavir).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pasienter med samtidig hiv og HBV-infeksjon

Antallet pasienter som samtidig er infisert med hiv og HBV og behandlet med B/F/TAF er begrenset. I studie GS-US-380-1490 ble 8 pasienter infisert med både hiv/HBV ved baseline randomisert til å få B/F/TAF. Ved uke 48 var 7 pasienter HBV-supprimerte (HBV DNA < 29 IU/ml) og hadde hiv-1 RNA < 50 kopier/ml. Én pasient manglet HBV DNA-data ved uke 48. Ved uke 144 var 5 pasienter HBV-supprimerte og hadde hiv-1 RNA < 50 kopier/ml. Tre pasienter manglet HBV DNA-data ved uke 144

(1 uteblitt fra oppfølging fra uke 48, 1 uteblitt fra oppfølging etter uke 72 og 1 uteblitt fra oppfølging etter uke 120).

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

Graviditet

I studie GS-US-380-5310 ble farmakokinetikk, effekt og sikkerhet av B/F/TAF én gang daglig evaluert i en åpen klinisk studie av virologisk suppresserte gravide voksne med hiv-1 fra andre eller tredje trimester til etter fødsel (n = 33). Alle de 32 voksne deltakerne som fullførte studien, opprettholdt virussuppresjon under graviditeten, ved fødselen og til og med uke 18 etter fødsel. Median (Q1, Q3) CD4+ celleantall ved baseline var 558 (409, 720) celler/ μ l, og median (Q1, Q3) endring i CD4+ celleantall fra baseline til uke 12 etter fødsel var 159 (27, 296) celler/ μ l. Alle de 29 nyfødte forsøkspersonene hadde negative/ikke-detekterbare hiv-1 PCR-resultater ved fødselen og/eller ved 4 til 8 ukers alder.

Pediatrisk populasjon

I studie GS-US-380-1474 ble farmakokinetikken, sikkerheten og effekten av B/F/TAF hos virologisk suppresserte barn og ungdom med hiv i alderen 12 til < 18 år (≥ 35 kg) (n = 50), mellom 6 og < 12 år (≥ 25 kg) (n = 50) og ≥ 2 år (≥ 14 til < 25 kg) (n = 22) evaluert.

Kohort 1: Virologisk suppresserte ungdom (n = 50; 12 til < 18 år; ≥ 35 kg)

Pasienter i kohort 1 hadde en gjennomsnittsalder på 14 år (12 til 17 år) og en gjennomsnittsvekt ved baseline på 51,7 kg (35 til 123 kg), 64 % var jenter, 27 % var asiatiske og 65 % var mørkhudete av afrikansk opprinnelse. Ved baseline var median CD4+ celleantall 750 celler/ mm^3 (337 til 1207) og median CD4+ % var 33 % (19 % til 45 %).

Etter bytte til B/F/TAF forble 98 % (49/50) av pasientene i kohort 1 suppresserte (hiv-1 RNA < 50 kopier/ml) ved uke 48. Gjennomsnittlig endring fra baseline i CD4+ celleantall ved uke 48 var -22 celler/ mm^3 . To av 50 forsøkspersoner oppfylte kriteriene for inklusjon i resistensanalysepopulasjonen ved uke 48. Ingen ny resistens mot B/F/TAF ble observert ved uke 48.

Kohort 2: Virologisk suppresserte barn (n = 50; 6 til < 12 år; ≥ 25 kg)

Pasienter i kohort 2 hadde en gjennomsnittsalder på 10 år (6 til 11 år) og en gjennomsnittsvekt ved baseline på 31,9 kg (25 til 69 kg), 54 % var jenter, 22 % var asiatiske og 72 % var mørkhudete av afrikansk opprinnelse. Ved baseline var median CD4+ celleantall 898 celler/ mm^3 (område 390 til 1991) og median CD4+ % var 37 % (19 % til 53 %).

Etter bytte til B/F/TAF forble 98 % (49/50) av pasientene i kohort 2 suppresserte (hiv-1 RNA < 50 kopier/ml) ved uke 48. Gjennomsnittlig endring fra baseline i CD4+ celleantall ved uke 48 var -40 celler/ mm^3 . Ingen pasienter var kvalifisert for resistensanalyse ved uke 48.

Kohort 3: Virologisk suppresserte barn (n = 22; ≥ 2 år; ≥ 14 kg til < 25 kg)

Pasienter i kohort 3 hadde en gjennomsnittsalder på 5 år (3 til 9 år) og en gjennomsnittsvekt ved baseline på 18,8 kg (14 til 24 kg), 50 % var jenter, 23 % var asiatiske og 73 % var mørkhudete av afrikansk opprinnelse. Ved baseline var median CD4+ celleantall 962 celler/ mm^3 (365 til 1986) og median CD4+ % var 32 % (24 % til 46 %).

Etter bytte til B/F/TAF forble 91 % (20/22) av pasientene i kohort 3 suppresserte (hiv-1 RNA < 50 kopier/ml) ved uke 24. Gjennomsnittlig endring fra baseline i CD4+ celleantall ved uke 24 var -126 celler/ mm^3 , og gjennomsnittlig endring i CD4+ % fra baseline til uke 24 var 0,2 % (-7,7 % til 7,5 %). Ingen pasienter var kvalifisert for resistensanalyse ved uke 24.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Biktarvy i én eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen av hiv-1-infeksjon hos mennesker (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

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

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

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

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

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

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

Distribusjon

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

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

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

Biotransformasjon

Metabolisme er den viktigste eliminasjonsveien for biktgravir hos mennesker.

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

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

Metabolisme er en viktig eliminasjonsvei for tenofoviralafenamid hos mennesker, og står for > 80 % av en oral dose. *In vitro*-studier har vist at tenofoviralafenamid metaboliseres til tenofovir (hovedmetabolitt) av katepsin A i PBMcer (inkludert lymfocytter og andre målceller for hiv) og makrofager, og av karboksylesterase-1 i hepatocytter. *In vivo* hydrolyseres tenofoviralafenamid inne i cellene og danner tenofovir (hovedmetabolitt), som fosforileres til den aktive metabolitten tenofovirdifosfat. I kliniske studier hos mennesker førte en 25 mg oral dose av tenofoviralafenamid til konsentrasjoner av tenofovirdifosfat > 4 ganger høyere i PBMcer og > 90 % lavere konsentrasjoner av tenofovir i plasma sammenlignet med en 245 mg oral dose av tenofovirdisoproksil.

Eliminasjon

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

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

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

Linearitet

Farmakokinetikken ved gjentatt dosering av biktgravir er doseproporsjonal i doseområdet 25 til 100 mg. Farmakokinetikken ved gjentatt dosering av emtricitabin er doseproporsjonal i doseområdet 25 til 200 mg. Tenofoviralafenamid eksponeringen er doseproporsjonal i doseområdet 8 mg til 125 mg.

Andre spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

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

Nedsatt nyrefunksjon:

Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (beregnet kreatininclearance ≥ 15 og < 30 ml/minutt)

Det ble ikke observert klinisk relevante forskjeller i farmakokinetikken til biktgravir, tenofovirafenamid eller tenofovir mellom friske forsøkspersoner og forsøkspersoner med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (estimert CrCl ≥ 15 ml/min og < 30 ml/min) i fase 1-studier. I en egen fase 1-studie av emtricitabin alene, var gjennomsnittlig systemisk eksponering for emtricitabin høyere hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCl < 30 ml/min) ($33,7 \mu\text{g}\cdot\text{t}/\text{ml}$) enn hos personer med normal nyrefunksjon ($11,8 \mu\text{g}\cdot\text{t}/\text{ml}$). Sikkerheten til Biktarvy har ikke blitt fastslått hos forsøkspersoner med beregnet kreatininclearance ≥ 15 ml/min og < 30 ml/min.

Terminal nyresykdom (beregnet kreatininclearance < 15 ml/minutt)

Eksponering for emtricitabin og tenofovir hos 12 pasienter med terminal nyresykdom (beregnet CrCl < 15 ml/min) i kronisk hemodialyse som fikk emtricitabin + tenofovirafenamid i kombinasjon med elvitegravir + kobicistat som en kombinasjonstablett med fast dose i studie GS-US-292-1825, var signifikant høyere enn hos pasienter med normal nyrefunksjon. Ingen klinisk relevante forskjeller i farmakokinetikken til tenofovirafenamid ble observert hos pasienter med terminal nyresykdom i kronisk hemodialyse sammenlignet med de med normal nyrefunksjon. I forlengelsesfasen av studie GS-US-292-1825 ble lavere biktgravir C_{trough} observert hos pasienter med terminal nyresykdom som fikk Biktarvy, sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon, men denne forskjellen ble ikke ansett som klinisk relevant. Ingen ytterligere bivirkninger ble identifisert hos pasienter med terminal nyresykdom i kronisk hemodialyse i denne studien (se pkt. 4.8).

Det foreligger ingen farmakokinetiske data for biktgravir, emtricitabin eller tenofovirafenamid hos pasienter med terminal nyresykdom (beregnet CrCl < 15 ml/min) som ikke er i kronisk hemodialyse. Sikkerheten til Biktarvy har ikke blitt fastslått hos disse pasientene.

Alder, kjønn og etnisk tilhørighet

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

Pediatrisk populasjon

Gjennomsnittlig biktgravir C_{max} og eksponering for emtricitabin og tenofovirafenamid (AUC og/eller C_{max}) oppnådd hos 50 barn i alderen 6 til < 12 år (≥ 25 kg) som fikk dosen 50 mg/200 mg/25 mg av B/F/TAF, og hos 22 barn ≥ 2 år (≥ 14 til < 25 kg) som fikk dosen 30 mg/120 mg/15 mg av B/F/TAF, i studie GS-US-380-1474 var generelt høyere enn eksponering hos voksne. Eksponering for biktgravir, emtricitabin, tenofovirafenamid og tenofovir hos barn, ungdom og voksne er vist i tabell 5.

Tabell 5: Eksponering for biktgravir, emtricitabin, tenofovirafenamid og tenofovir hos barn, ungdom og voksne

	Barn i alderen ≥ 2 år ≥ 14 til < 25 kg ^a	Barn i alderen 6 til < 12 år ≥ 25 kg ^a	Ungdom i alderen 12 til < 18 år ≥ 35 kg ^a	Voksne ^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·t/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)	8087,1 (29,9)	6801,6 (30,1)
C _{tau} (ng/ml)	1924,5 (78,3) ^c	2366,6 (78,8) ^d	2327,4 (48,6)	2256,7 (47,3) ^e

	Barn i alderen ≥ 2 år ≥ 14 til < 25 kg ^a	Barn i alderen 6 til < 12 år ≥ 25 kg ^a	Ungdom i alderen 12 til < 18 år ≥ 35 kg ^a	Voksne ^b
	B/F/TAF (30 mg/120 mg/15 mg)	B/F/TAF (50 mg/200 mg/25 mg)		
FTC				
AUC _{tau} (ng•t/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)	3849,2 (34,7)	3888,4 (31,0)	2689,2 (34,0)	2127,0 (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•t/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)	I/A	I/A	I/A	I/A
TFV				
AUC _{tau} (ng•t/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 = biktegravir; FTC = emtricitabin; TAF = tenofoviralafenamidfumarat; TFV = tenofovir

I/A = ikke aktuelt; CV % = variasjonskoeffisient i prosent

Data presenteres som gjennomsnitt (CV %).

a Intensive farmakokinetikk (PK)-data fra studie GS-US-380-1474

b Intensive PK-data fra studiene GS-US-380-1489, GS-US-380-1490, GS-US-380-1844, GS-US-380-1878 for BIC-, FTC- og TAF PK-eksponeringer og populasjons-PK-data fra studiene GS-US-292-0104 og GS-US-292-0111 for TFV PK-eksponeringer

c n = 11

d n = 24

e n = 22

f n = 23

g n = 75

h n = 74

i n = 841

Graviditet

Plasmaeksponeringen av biktegravir, emtricitabin og tenofoviralafenamid var lavere under graviditet sammenlignet med etter fødsel, mens eksponeringen etter fødsel generelt var høyere enn hos ikke-gravide voksne (tabell 6). Eksponeringen var generelt lik i andre og tredje trimester av graviditeten, og eksponeringen var også generelt lik i uke 6 og 12 etter fødsel. Basert på forholdet mellom eksponering og respons for biktegravir, emtricitabin og tenofoviralafenamid, anses eksponeringsendringene under graviditet ikke å være klinisk relevante. Spesifikke dosejusteringer for samtidig administrerte orale legemidler eller kosttilskudd som inneholder polyvalente kationer anbefales imidlertid hos gravide pasienter (se pkt. 4.5).

Tabell 6: PK-parametere ved steady state for biktegravir, emtricitabin og tenofoviralfenamid hos hiv-infiserte virologisk suppresserte gravide kvinner i tredje trimester og uke 12 etter fødsel sammenlignet med historiske data hos ikke-gravide voksne med hiv-1

Parameter Gj.snitt (CV %)	Tredje trimester (N = 30)	Uke 12 etter fødsel (N = 32)	Ikke-gravide voksne med hiv-1
Biktegravir			
C _{max} (µg/ml)	5,37 (25,9)	11,0 (24,9)	6,15 (22,9) ^b
AUC _{tau} (µg•t/ml)	60,2 (29,1)	148 (28,5)	102 (26,9) ^b
Ubundet AUC _{tau} ^a (µg•t/ml)	0,219 (33,9)	0,374 (32,2)	I/A
C _{trough} (µg/ml)	1,07 (41,7)	3,64 (34,1)	2,61 (35,2) ^b
Emtricitabin			
C _{max} (µg/ml)	2,59 (26,5)	3,36 (26,9)	2,13 (34,7) ^c
AUC _{tau} (µg•t/ml)	10,4 (20,3)	15,3 (21,9)	12,3 (29,2) ^c
C _{trough} (µg/ml)	0,05 (27,2)	0,08 (33,7)	0,096 (37,4) ^c
Tenofoviralfenamid			
C _{max} (µg/ml)	0,27 (42,1)	0,49 (52,5)	0,121 (15,4) ^d
AUC _{tau} (µg•t/ml)	0,21 (45,0)	0,30 (31,8)	0,142 (17,3) ^d
Ubundet AUC _{tau} ^a (µg•t/ml)	0,016 (28,4)	0,017 (23,4)	I/A

CV = variasjonskoeffisient; I/A = ikke aktuelt

a Beregnet ved å korrigere de individuelle AUC_{tau}-estimatene med % ubundet fraksjon.

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

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

d Fra populasjons-PK-analyse i studiene 1489 og 1490; N = 486.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Biktegravir var ikke mutagent eller klastogent i tradisjonelle gentoksiske analyser.

Biktegravir var ikke karsinogent i en 6-måneders studie med rasH2-transgene mus (ved doser på opptil 100 mg/kg/døgn hos hanner og 300 mg/kg/døgn hos hunner, som resulterte i eksponeringer på ca. 15 og 23 ganger hos henholdsvis hanner og hunner, eksponeringen hos mennesker ved anbefalt human dose), og heller ikke i en 2-årig rottestudie (ved doser på opptil 300 mg/kg/døgn, som resulterte i eksponeringer på ca. 31 ganger eksponeringen hos mennesker).

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

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

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

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

Tenofoviralfenamid var ikke mutagent eller klastogent i konvensjonelle gentoksiske analyser.

Ettersom det var en lavere tenofovir eksponering hos rotter og mus etter administrering av tenofoviralfenamid sammenlignet med tenofovir disoproksil, ble det utført studier av karsinogenitet og en peri-postnatal studie hos rotter kun med tenofovir disoproksil. Ingen spesiell fare for mennesker ble funnet i konvensjonelle studier av karsinogenitet og reproduksjons- og utviklingstoksitet. Studier av reproduksjonstoksitet hos rotter og kaniner viste ingen effekt på parings-, fertilitets-, drektighets- eller fosterparametere. Tenofovir disoproksil reduserte imidlertid overlevelsesindeks og vekt til avkom i en peri-postnatal toksisitetsstudie ved doser som var maternalt toksiske.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Tablettkjerne

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)

Krysskarmellosenatrium (E468)

Magnesiumstearat (E470b)

Filmdrasjering

Polyvinylalkohol (E203)

Titandioksid (E171)

Makrogol (E1521)

Talkum (E553b)

Jernoksid, rødt (E172)

Jernoksid, svart (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Boks

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

Blisterpakning

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Skal ikke brukes hvis folien over blisterpakningen er brutt eller opprevet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Følgende pakninger er tilgjengelige:

Boks

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg tabletter og 50 mg/200 mg/25 mg tabletter er pakket i en hvit boks av polyetylen med høy tetthet (HDPE) med barnesikret, gjenget kork av polypropylen, foret med en induksjonsaktivert aluminiumsfolie, som inneholder 30 filmdrasjerte tabletter. Hver boks inneholder tørkemiddel av silikagel og polyestervatt.

- Kartong som inneholder 1 boks med 30 filmdrasjerte tabletter
- Kartong som inneholder 90 (3 bokser med 30) filmdrasjerte tabletter.

Blisterpakning

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg blisterpakninger bestående av en film av polyvinylklorid/polyetylen/polyklortrifluoretylen (PVC/PE/PCTFE), forseglet til et lokkmateriale av aluminiumsfolie med et tørkemiddel med molekylsil i hver blisterlomme.

- Kartong som inneholder 30 filmdrasjerte tabletter (4 x blisterstriper som inneholder 7 filmdrasjerte tabletter og 1 x blisterstripe som inneholder 2 filmdrasjerte tabletter).
- Kartong som inneholder 90 (3 blisterpakninger med 30) filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21 juni 2018

Dato for siste fornyelse: 10 januar 2023

10. OPPDATERINGSDATO

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

VEDLEGG II

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

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

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

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

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

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

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

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

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

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

En oppdatert RMP skal sendes inn:

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

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**MERKING PÅ BOKS OG ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg filmdrasjerte tabletter
biktegravir/emtricitabin/tenofoviralfenamid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder biktegravirnatrียม tilsvarende 30 mg biktegravir, 120 mg emtricitabin og tenofoviralfenamidfumarat tilsvarende 15 mg tenofoviralfenamid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 filmdrasjerte tabletter

90 (3 bokser med 30) filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1289/005 30 filmdrasjerte tabletter
EU/1/18/1289/006 90 (3 bokser med 30) filmdrasjerte tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKSJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg [Kun på ytre emballasje]

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

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

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE
MERKING PÅ BOKS OG ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder biktegravirnatrium tilsvarende 50 mg biktegravir, 200 mg emtricitabin og tenofoviralfenamidfumarat tilsvarende 25 mg tenofoviralfenamid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmdrasjerte tabletter

90 (3 bokser med 30) filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg [Kun på ytre emballasje]

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

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

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

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

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE MED BLISTERPAKNING****1. LEGEMIDLETS NAVN**

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

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder biktegravirnatrียม tilsvarende 50 mg biktegravir, 200 mg emtricitabin og tenofoviralfenamidfumarat tilsvarende 25 mg tenofoviralfenamid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Biktarvy [Kun på ytre emballasje]

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

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

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE
ESKE MED BLISTER FLERPAKNING (INKLUDERT BLUE BOX)

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder biktegravirnatrียม tilsvarende 50 mg biktegravir, 200 mg emtricitabin og tenofoviralfenamidfumarat tilsvarende 25 mg tenofoviralfenamid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Flerpakning: 90 (3 blisterpakninger med 30) filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Biktarvy [Kun på ytre emballasje]

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

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

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**INDRE ESKE FOR BLISTER FLERPAKNING (UTEN BLUE BOX)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

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

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder biktegravirnatrrium tilsvarende 50 mg biktegravir, 200 mg emtricitabin og tenofoviralfenamidfumarat tilsvarende 25 mg tenofoviralfenamid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 filmdrasjerte tabletter. Del av en flerpakning. Skal ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Biktarvy [Kun på ytre emballasje]

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

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTER (blisterpakning med 7 tabletter)

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Gilead Sciences Ireland UC

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Ma.
Ti.
On.
To.
Fr.
Lø.
Sø.

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTER (blisterpakning med 2 tabletter)

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Gilead Sciences Ireland UC

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Dag understreket, inkludert mellomrom.
Dag understreket, inkludert mellomrom.

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg filmdrasjerte tabletter biktegravir/emtricitabin/tenofoviralfenamid

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

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

Dersom Biktarvy er forskrevet til barnet ditt, vær oppmerksom på at all informasjon i dette pakningsvedlegget er rettet mot barnet ditt (i så fall skal du lese det som «barnet ditt» i stedet for «du/deg»).

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

1. Hva Biktarvy er og hva det brukes mot

Biktarvy inneholder tre virkestoffer:

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

Biktarvy er én tablett til behandling av infeksjon med humant immunsviktvirus (hiv-1) hos voksne, ungdom og barn fra 2 års alder, som veier minst 14 kg.

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

2. Hva du må vite før du bruker Biktarvy

Bruk ikke Biktarvy

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

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

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du bruker Biktarvy:

- **Hvis du har leverproblemer eller en sykehistorie med leversykdom, inkludert hepatitt.** Pasienter med leversykdom, inkludert kronisk hepatitt B eller C, som behandles med antiretrovirale legemidler, har høyere risiko for alvorlige og livstruende leverkomplikasjoner. Hvis du har hepatitt B-infeksjon, vil legen nøye vurdere hvilken behandling som er best for deg.
- **Dersom du har hepatitt B.** Leverproblemer kan bli verre etter at du slutter å ta Biktarvy.
→ Det er viktig at du ikke slutter å ta Biktarvy hvis du har hepatitt B, uten å snakke med legen din. For mer informasjon, se avsnitt 3, *Ikke avbryt behandling med Biktarvy*.
- **Dersom du har hatt nyresykdom, eller hvis prøver har vist problemer med nyrene.** Før du starter behandlingen og under behandlingen med Biktarvy, kan legen bestille blodprøver for å overvåke funksjonen til nyrene dine.

Mens du bruker Biktarvy

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

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

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

Det er en mulighet for at du kan oppleve nyreproblemer når du tar Biktarvy i lengre tid (se *Advarsler og forsiktighetsregler*).

Dette legemidlet er ingen kur mot hiv-infeksjon. Mens du tar Biktarvy kan du fortsatt utvikle infeksjoner eller andre sykdommer forbundet med hiv-infeksjon.

Barn og ungdom

Ikke gi dette legemidlet til barn som er under 2 år, eller som veier mindre enn 14 kg uansett alder. Bruk av Biktarvy hos barn som er under 2 år, eller som veier mindre enn 14 kg, er ennå ikke studert. For barn og ungdom som veier 25 kg eller mer, finnes Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter.

Tap av beinmasse har blitt rapportert hos noen barn fra 3 år til under 12 år som fikk ett av virkestoffene (tenofoviralfenamid) i Biktarvy. Langtidsvirkningene på beinhelse og fremtidig risiko for beinbrudd hos barn er usikre. Legen vil overvåke beinhelsen til barnet ditt etter behov.

Andre legemidler og Biktarvy

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

Legemidler som aldri skal brukes sammen med Biktarvy:

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

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

Snakk med legen din hvis du bruker:

- **legemidler som brukes til å behandle hiv og/eller hepatitt B**, som inneholder:
 - adefovirdipivoksil, atazanavir, biktgravir, emtricitabin, lamivudin, tenofovirafenamid eller tenofoviridisoprosil
- **antibiotika, brukt til å behandle bakterielle infeksjoner**, som inneholder:
 - azitromycin, klaritromycin, rifabutin eller rifapentin
- **antiepileptika**, brukt til å behandle epilepsi, som inneholder:
 - karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital eller fenytoin
- **immunsuppressiva**, brukt til å kontrollere kroppens immunrespons etter transplantasjon, som inneholder ciklosporin
- **magesårhelende legemidler** som inneholder sukralfat

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

Snakk med lege eller apotek hvis du bruker:

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

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

- **Syrenøytraliserende midler og kosttilskudd som inneholder aluminium og/eller magnesium:** Du må ta Biktarvy minst 2 timer **før** syrenøytraliserende midler eller kosttilskudd som inneholder aluminium og/eller magnesium. Du kan også ta Biktarvy med mat minst 2 timer **etter**. Hvis du er gravid, må du imidlertid se *Graviditet og amming*.
- **Jerntilskudd:** Du må ta Biktarvy minst 2 timer **før** jerntilskuddet, eller du kan ta dem samtidig sammen med mat når som helst. Hvis du er gravid, må du imidlertid se *Graviditet og amming*.

Graviditet og amming

- Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.
- Rådfør deg med lege øyeblikkelig dersom du blir gravid, og spør om mulige fordeler og risikoer med antiretroviral behandling for deg og barnet ditt.
- **Syrenøytraliserende midler og kosttilskudd som inneholder aluminium og/eller magnesium:** Under graviditeten må du ta Biktarvy minst 2 timer **før** eller 6 timer **etter** syrenøytraliserende midler, legemidler eller kosttilskudd som inneholder aluminium og/eller magnesium.
- **Kosttilskudd eller legemidler som inneholder kalsium og/eller jern:** Under graviditeten må du ta Biktarvy minst 2 timer **før** eller 6 timer **etter** kosttilskudd eller legemidler som inneholder kalsium og/eller jern. Du kan eventuelt ta dem samtidig sammen med mat når som helst.

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

Du må ikke amme under behandling med Biktarvy. Dette skyldes at noen av virkestoffene i dette legemidlet utskilles i morsmelk hos mennesker. Kvinner som er hiv-smittet anbefales å ikke amme, da hiv-infeksjonen kan overføres til barnet via morsmelk. Hvis du ammer eller vurderer å amme, bør du **snakke med legen så snart som mulig.**

Kjøring og bruk av maskiner

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

Biktarvy inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som “natriumfritt”.

3. Hvordan du bruker Biktarvy

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

Biktarvy tabletter finnes i to styrker. Legen vil forskrive egnet tablett for din alder og vekt.

Den anbefalte dosen er:

Barn fra 2 års alder som veier minst 14 kg, men mindre enn 25 kg: én tablett hver dag, med eller uten mat (én 30 mg/120 mg/15 mg tablett).

På grunn av den bitre smaken anbefales det at tablettene ikke tygges eller knuses.

Dersom du har problemer med å svelge tablettene hel, kan du dele den i to. Ta begge halvdelene av tablettene etter hverandre for å ta hele dosen. Den delte tablettene skal ikke oppbevares.

Delestreken på tablettene er kun ment for å hjelpe deg å dele tablettene dersom barnet ditt har problemer med å svelge tablettene hel.

90-dagers flerpakning inneholder tre 30-dagerspakninger.

→ Snakk med lege eller apotek hvis du bruker:

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

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

Hvis du går til dialyse, tar du din daglige dose av Biktarvy etter fullført dialyse.

Dersom du tar for mye av Biktarvy

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

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

Dersom du har glemt å ta Biktarvy

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

Om du går glipp av en dose:

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

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

Ikke avbryt behandling med Biktarvy

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

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

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

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

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

4. Mulige bivirkninger

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

Mulige bivirkninger: informer lege omgående

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

→ **Dersom du merker bivirkningene som er beskrevet over, snakk med legen din omgående.**

Vanlige bivirkninger

(kan ramme opptil 1 av 10 personer)

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

Mindre vanlige bivirkninger

(kan ramme opptil 1 av 100 personer)

- lavt antall røde blodlegemer (*anemi*)
- oppkast
- magesmerter
- fordøyelsesbesvær som fører til ubehag etter måltider (*dyspepsi*)
- tarmgass (*flatulens*)
- hevelser i ansikt, lepper, tunge eller hals (*angioødem*)
- kløe (*pruritus*)
- hudutslett
- elveblest (*urtikaria*)
- leddsmerter (*artragi*)
- selvmordstanker og selvmordsforsøk (spesielt hos pasienter som har hatt depresjon eller problemer med psykisk helse tidligere)
- angst
- søvnforstyrrelser

Blodprøver kan også vise:

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

Sjeldne bivirkninger

(kan ramme opptil 1 av 1000 personer)

- Stevens-Johnsons syndrom (SJS) er en alvorlig, livstruende tilstand som vanligvis starter med influensalignende symptomer. Noen dager etterpå dukker det opp andre symptomer, blant annet:
 - Smertefull, rød eller lilla hud som ser brent ut og skaller av
 - Blemmer på huden, munnen, nesen og kjønnsorganene
 - Røde, smertefulle, rennende øyne

→ Hvis du får noen av disse symptomene, må du slutte å ta legemidlet omgående og snakke med lege med én gang.

→ Snakk med lege dersom noen av bivirkningene blir alvorlige.

Andre mulige bivirkninger som kan forekomme ved hiv-behandling

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

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

- bevegelsesbesvær

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

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

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Biktarvy

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og boksen eller blisterstripen etter {EXP}. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

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

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Biktarvy

Virkestoffer er biktegravir, emtricitabin og tenofoviralfenamid. Hver Biktarvy-tablett inneholder biktegravirnatrียม tilsvarende 30 mg biktegravir, 120 mg emtricitabin og tenofoviralfenamidfumarat tilsvarende 15 mg tenofoviralfenamid.

Andre innholdsstoffer er

Tablettkjerne:

Mikrokrystallinsk cellulose (E460), krysskarmellosenatrium (E468), magnesiumstearat (E470b).

Filmdrasjering:

Polyvinylalkohol (E203), titandioksid (E171), makrogol (E1521), talkum (E553b), rødt jernoksid (E172), svart jernoksid (E172).

Hvordan Biktarvy ser ut og innholdet i pakningen

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg filmdrasjerte tabletter er rosa, kapselformede, filmdrasjerte tabletter merket med "BVY" på den ene siden og en delestrek på den andre siden av tablettene.

Tablettene leveres i en boks. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Biktarvy leveres i bokser med 30 tabletter, og i pakninger som består av 3 bokser, hver med 30 tabletter. Hver boks inneholder tørkemiddel av silikagel som skal oppbevares i boksen for å

beskytte tablettene. Tørkemidlet av silikagel er oppbevart i en egen pose eller beholder og skal ikke svelges.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert .

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

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

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

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

Dersom Biktarvy er forskrevet til barnet ditt, vær oppmerksom på at all informasjon i dette pakningsvedlegget er rettet mot barnet ditt (i så fall skal du lese det som «barnet ditt» i stedet for «du/deg»).

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

1. Hva Biktarvy er og hva det brukes mot

Biktarvy inneholder tre virkestoffer:

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

Biktarvy er én tablett til behandling av infeksjon med humant immunsviktvirus (hiv-1) hos voksne, ungdom og barn fra 2 års alder, som veier minst 14 kg.

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

2. Hva du må vite før du bruker Biktarvy

Bruk ikke Biktarvy

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

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

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du bruker Biktarvy:

- **Hvis du har leverproblemer eller en sykehistorie med leversykdom, inkludert hepatitt.** Pasienter med leversykdom, inkludert kronisk hepatitt B eller C, som behandles med antiretrovirale legemidler, har høyere risiko for alvorlige og livstruende leverkomplikasjoner. Hvis du har hepatitt B-infeksjon, vil legen nøye vurdere hvilken behandling som er best for deg.
- **Dersom du har hepatitt B.** Leverproblemer kan bli verre etter at du slutter å ta Biktarvy.
→ Det er viktig at du ikke slutter å ta Biktarvy hvis du har hepatitt B, uten å snakke med legen din. For mer informasjon, se avsnitt 3, *Ikke avbryt behandling med Biktarvy*.
- **Dersom du har hatt nyresykdom, eller hvis prøver har vist problemer med nyrene.** Før du starter behandlingen og under behandlingen med Biktarvy, kan legen bestille blodprøver for å overvåke funksjonen til nyrene dine.

Mens du bruker Biktarvy

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

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

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

Det er en mulighet for at du kan oppleve nyreproblemer når du tar Biktarvy i lengre tid (se *Advarsler og forsiktighetsregler*).

Dette legemidlet er ingen kur mot hiv-infeksjon. Mens du tar Biktarvy, kan du fortsatt utvikle infeksjoner eller andre sykdommer forbundet med hiv-infeksjon.

Barn og ungdom

Ikke gi dette legemidlet til barn og ungdom som veier mindre enn 25 kg, uansett alder. For barn ≥ 2 år, som veier minst 14 kg, men mindre enn 25 kg, finnes Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg filmdrasjerte tabletter. Bruk av Biktarvy hos barn under 2 år, eller som veier mindre enn 14 kg, er ennå ikke studert.

Tap av beinmasse har blitt rapportert hos noen barn fra 3 år til under 12 år som fikk ett av virkestoffene (tenofovirafenamid) i Biktarvy. Langtidsvirkningene på beinhelse og fremtidig risiko for beinbrudd hos barn er usikre. Legen vil overvåke beinhelsen til barnet ditt etter behov.

Andre legemidler og Biktarvy

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

Legemidler som aldri skal brukes sammen med Biktarvy:

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

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

Snakk med legen din hvis du bruker:

- **legemidler som brukes til å behandle hiv og/eller hepatitt B**, som inneholder:
 - adefovirdipivoksil, atazanavir, biktegravir, emtricitabin, lamivudin, tenofovirafenamid eller tenofoviridisoprosil
- **antibiotika, brukt til å behandle bakterielle infeksjoner**, som inneholder:
 - azitromycin, klaritromycin, rifabutin eller rifapentin
- **antiepileptika**, brukt til å behandle epilepsi, som inneholder:
 - karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital eller fenytoin
- **immunsuppressiva**, brukt til å kontrollere kroppens immunrespons etter transplantasjon, som inneholder ciklosporin
- **magesårhelende legemidler**, som inneholder sukralfat

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

Snakk med lege eller apotek hvis du bruker:

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

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

- **Syrenøytraliserende midler og kosttilskudd som inneholder aluminium og/eller magnesium:** Du må ta Biktarvy minst 2 timer **før** syrenøytraliserende midler eller kosttilskudd som inneholder aluminium og/eller magnesium. Du kan også ta Biktarvy med mat minst 2 timer **etter**. Hvis du er gravid, må du imidlertid se *Graviditet og amming*.
- **Jerntilskudd:** Du må ta Biktarvy minst 2 timer **før** jerntilskuddet, eller du kan ta dem samtidig sammen med mat når som helst. Hvis du er gravid, må du imidlertid se *Graviditet og amming*.

Graviditet og amming

- Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.
- Rådfør deg med lege øyeblikkelig dersom du blir gravid, og spør om mulige fordeler og risikoer med antiretroviral behandling for deg og barnet ditt.
- **Syrenøytraliserende midler og kosttilskudd som inneholder aluminium og/eller magnesium:** Under graviditeten må du ta Biktarvy minst 2 timer **før** eller 6 timer **etter** syrenøytraliserende midler, legemidler eller kosttilskudd som inneholder aluminium og/eller magnesium.
- **Kosttilskudd eller legemidler som inneholder kalsium og/eller jern:** Under graviditeten må du ta Biktarvy minst 2 timer **før** eller 6 timer **etter** kosttilskudd eller legemidler som inneholder kalsium og/eller jern. Du kan eventuelt ta dem samtidig sammen med mat når som helst.

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

Du må ikke amme under behandling med Biktarvy. Dette skyldes at noen av virkestoffene i dette legemidlet utskilles i morsmelk hos mennesker. Kvinner som er hiv-smittet anbefales å ikke amme, da hiv-infeksjonen kan overføres til barnet via morsmelk. Hvis du ammer eller vurderer å amme, bør du **snakke med legen så snart som mulig.**

Kjøring og bruk av maskiner

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

Biktarvy inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som “natriumfritt”.

3. Hvordan du bruker Biktarvy

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

Biktarvy tabletter finnes i to styrker. Legen vil forskrive egnet tablett for din alder og vekt.

Den anbefalte dosen er:

Voksne, ungdom og barn som veier minst 25 kg: én tablett hver dag med eller uten mat (én 50 mg/200 mg/25 mg tablett).

På grunn av den bitre smaken anbefales det at tablettene ikke tygges eller knuses.

Dersom du har problemer med å svelge tablettene hel, kan du dele den i to. Ta begge halvdelene av tablettene etter hverandre for å ta hele dosen. Den delte tablettene skal ikke oppbevares.

Biktarvy 30-dagers blisterpakning inneholder fire blisterstriper med 7 tabletter hver, og én blisterstripe med 2 tabletter. For å få hjelpe deg med å holde oversikt over medisineringsen i 30 dager, har blisterstripen med 7 tabletter ukedagene påtrykt og du kan skrive de aktuelle ukedagene på blisterstripen med 2 tabletter.

90-dagers flerpakning inneholder tre 30-dagerspakninger.

→ Snakk med lege eller apotek hvis du bruker:

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

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

Hvis du går til dialyse, tar du din daglige dose av Biktarvy etter fullført dialyse.

Dersom du tar for mye av Biktarvy

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

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

Dersom du har glemt å ta Biktarvy

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

Om du går glipp av en dose:

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

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

Ikke avbryt behandling med Biktarvy

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

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

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

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

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

4. Mulige bivirkninger

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

Mulige bivirkninger: informer lege omgående

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

→ **Dersom du merker bivirkningene som er beskrevet over, snakk med legen din omgående.**

Vanlige bivirkninger

(kan ramme opptil 1 av 10 personer)

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

Mindre vanlige bivirkninger

(kan ramme opptil 1 av 100 personer)

- lavt antall røde blodlegemer (*anemi*)
- oppkast
- magesmerter
- fordøyelsesbesvær som fører til ubehag etter måltider (*dyspepsi*)
- tarmgass (*flatulens*)
- hevelser i ansikt, lepper, tunge eller hals (*angioødem*)
- kløe (*pruritus*)
- hudutslett
- elveblest (*urtikaria*)
- leddsmerter (*artragi*)
- selvmordstanker og selvmordsforsøk (spesielt hos pasienter som har hatt depresjon eller problemer med psykisk helse tidligere)
- angst
- søvnforstyrrelser

Blodprøver kan også vise:

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

Sjeldne bivirkninger

(kan ramme opptil 1 av 1000 personer)

- Stevens-Johnsons syndrom (SJS) er en alvorlig, livstruende tilstand som vanligvis starter med influensalignende symptomer. Noen dager etterpå dukker det opp andre symptomer, blant annet:
 - Smertefull, rød eller lilla hud som ser brent ut og skaller av
 - Blemmer på huden, munnen, nesen og kjønnsorganene
 - Røde, smertefulle, rennende øyne

→ Hvis du får noen av disse symptomene, må du slutte å ta legemidlet omgående og snakke med lege med én gang.

→ Snakk med lege dersom noen av bivirkningene blir alvorlige.

Andre mulige bivirkninger som kan forekomme ved hiv-behandling

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

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

- bevegelsesbesvær

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

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

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Biktarvy

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og boksen eller blisterstripen etter {EXP}. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Boks

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

Blisterpakning

Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot fuktighet. Skal ikke brukes hvis folien over blisterpakningen er brutt eller opprevet.

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Biktarvy

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

Andre innholdsstoffer er

Tablettkjerne

MikrokrySTALLinsk cellulose (E460), krysskarmellosenatrium (E468), magnesiumstearat (E470b).

Filmdrasjering

Polyvinylalkohol (E203), titandioksid (E171), makrogol (E1521), talkum (E553b), rødt jernoksid (E172), svart jernoksid (E172).

Hvordan Biktarvy ser ut og innholdet i pakningen

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter er lilla-brune, kapselformede, filmdrasjerte tabletter merket med "GSI" på den ene siden og "9883" på den andre.

Tablettene leveres i en boks eller i en blisterpakning. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Boks

Biktarvy leveres i bokser med 30 tabletter, og i pakninger som består av 3 bokser, hver med 30 tabletter. Hver boks inneholder tørkemiddel av silikagel som skal oppbevares i boksen for å beskytte tablettene. Tørkemidlet av silikagel er oppbevart i en egen pose eller beholder, og skal ikke svelges.

Blisterpakning

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg tabletter leveres også i blisterpakninger med 30 tabletter og i en flerpakning med 3 esker, hver med 30 tabletter. Hver enkelt pakning inneholder 4 x blisterstriper med 7 tabletter og 1 x blisterstripe med 2 tabletter. Hver blisterlomme inneholder et tørkemiddel som ikke skal fjernes eller svelges.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert .

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.