

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg filmdragerade tabletter

En filmdragerad tablett innehåller biktegravirnatrium motsvarande 30 mg biktegravir, 120 mg emtricitabin och tenofoviralfenamidfumarat motsvarande 15 mg tenofoviralfenamid.

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg filmdragerade tabletter

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg filmdragerade tabletter

Rosa, kapselformad filmdragerad tablett, präglad med "BVY" på ena sidan och en brytskåra på andra sidan av tabletten. Varje tablett är ca 14 mm × 6 mm. Brytskåran är inte till för att dela tabletten i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg filmdragerade tabletter

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Biktarvy är avsett för behandling av infektion med humant immunbristvirus 1 (hiv-1) hos vuxna och pediatrika patienter som är minst 2 år gamla och väger minst 14 kg utan nuvarande eller tidigare tecken på viral resistens mot integrashämmarklassen, emtricitabin eller tenofovir (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Dosering

Pediatrika patienter som är minst 2 år och väger minst 14 kg men mindre än 25 kg.
En tablett på 30 mg/120 mg/15 mg ska tas en gång dagligen.

Vuxna och pediatrika patienter som väger minst 25 kg.
En tablett på 50 mg/200 mg/25 mg ska tas en gång dagligen.

Missade doser

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

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

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering av Biktarvy krävs för patienter i åldern ≥ 65 år (se avsnitt 4.8 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

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

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering av Biktarvy krävs för patienter som väger ≥ 35 kg med beräknad kreatininclearance (CrCl) ≥ 30 ml/min.

Ingen dosjustering av Biktarvy krävs för vuxna patienter med terminal njursjukdom (beräknad kreatininclearance < 15 ml/min) som står på kronisk hemodialys. Biktarvy bör dock i regel undvikas i dessa patienter och endast användas om de potentiella fördelarna anses uppväga de potentiella riskerna (se avsnitt 4.4 och 5.2). På hemodialysdagar ska Biktarvy administreras efter avslutad hemodialysbehandling.

Initiering av Biktarvy bör undvikas hos patienter med beräknad kreatininclearance på ≥ 15 ml/min och < 30 ml/min, eller < 15 ml/min, som inte står på kronisk hemodialys, eftersom säkerheten hos Biktarvy inte har fastställts i dessa populationer (se avsnitt 5.2).

Inga data finns tillgängliga som gör det möjligt att utfärda dosrekommendationer för patienter som väger < 35 kg med nedsatt njurfunktion, eller för pediatrika patienter som är yngre än 18 år med terminal njursjukdom.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Biktarvy hos barn som är yngre än 2 år eller väger mindre än 14 kg har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Oral användning

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

På grund av den bittra smaken rekommenderas att filmdragerade tabletter inte tuggas eller krossas. För patienter som inte kan svälja tabletten hel kan tabletten delas på mitten och båda halvorna tas den ena efter den andra för att säkerställa att hela dosen tas direkt.

4.3 Kontraindikationer

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

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

4.4 Varningar och försiktighet

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

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

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

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

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

Leversjukdom

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

Hos patienter med tidigare leverdysfunktion, inklusive kronisk aktiv hepatit, finns en ökad frekvens av störningar i leverfunktionen under antiretroviral kombinationsterapi (CART) och dessa patienter ska övervakas på sedvanligt sätt. Vid tecken på förvärrad leversjukdom hos sådana patienter måste uppehåll eller utsättande av behandlingen övervägas.

Vikt och metabola parametrar

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

Mitokondriell dysfunktion efter exponering *in utero*

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

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av CART, kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska patogener uppstå och orsaka allvarliga kliniska tillstånd eller förvärra symtom. Vanligtvis har sådana reaktioner observerats inom de första veckorna eller månaderna efter insättande av CART. Relevanta exempel inkluderar

cytomegalovirus-retinit, generella och/eller fokala mykobakteriella infektioner och *Pneumocystis jirovecii* pneumoni. Varje symtom på inflammation ska utredas och behandling påbörjas vid behov.

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

Opportunistiska infektioner

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

Osteonekros

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

Njurtoxicitet

Fall av njurfunktionsnedsättning, inklusive akut njursvikt och proximal njurtubulopati har rapporterats efter marknadsintroduktion för produkter som innehåller tenofoviralfenamid. En potentiell risk för njurtoxicitet, även vid de låga nivåer av tenofovir som ses vid behandling med tenofoviralfenamid, kan inte uteslutas vid kronisk exponering (se avsnitt 5.3).

Njurfunktionen bör bedömas hos alla patienter innan eller i samband med att behandling med Biktarvy påbörjas, samt övervakas under behandlingen hos alla patienter enligt kliniskt behov. Utsättning av Biktarvy ska övervägas för alla patienter vars njurfunktion sjunker i kliniskt signifikant omfattning eller som utvecklar tecken på rubbningar i proximala njurtubuli.

Patienter med terminal njursjukdom som står på kronisk hemodialys

Biktarvy bör i regel undvikas men kan användas hos vuxna med terminal njursjukdom (beräknad CrCl <15 ml/min) som står på kronisk hemodialys om de potentiella fördelarna uppväger de potentiella riskerna (se avsnitt 4.2). I en studie av emtricitabin + tenofoviralfenamid i kombination med elvitegravir + kobicistat som en tablett med fast doskombination (E/C/F/TAF) hos hiv-1-inficerade vuxna med terminal njursjukdom (beräknad CrCl <15 ml/min) som står på kronisk hemodialys bibehölls effekten i 96 veckor, men emtricitabinexponeringen var betydligt högre än hos patienter med normal njurfunktion. Effekten bibehölls även i studiens utökade fas i vilken 10 patienter bytte till Biktarvy i 48 veckor. Även om inga ytterligare biverkningar identifierades, förblir konsekvenserna av ökad exponering för emtricitabin ovissa (se avsnitt 4.8 och 5.2).

Samtidig administrering av andra läkemedel eller kosttillskott

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

För gravida patienter rekommenderas doseringsjusteringar vid samtidig administrering av antacida innehållande polyvalenta katjoner, orala läkemedel eller kosttillskott (se avsnitt 4.5).

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

Biktarvy ska inte ges samtidigt med andra antiretrovirala läkemedel.

Pediatrisk population

En reduktion av mineraltätheten (BMD ≥ 4 %) i ryggraden och hela kroppen förutom huvudet har rapporterats hos patienter i åldern 3 till <12 år som fått produkter som innehåller tenofoviralfenamid under 48 veckor (se avsnitt 4.8). Långtidseffekterna av förändringar i BMD på växande skelett, inklusive risken för fraktur, är osäkra. Ett flerdisciplinärt synsätt rekommenderas för att besluta om lämplig övervakning under behandlingen.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

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

Biktegravir

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

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

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

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

Emtricitabin

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

Tenofoviralfenamid

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

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

Övriga interaktioner

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

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

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

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde/möjlig interaktionsmekanism	Påverkan på läkemedels- koncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min}	Rekommendation avseende samtidig administrering med Biktarvy
Hiv-1-antivirsläkemedel		
Atazanavir (300 mg en gång dagligen), kobicistat (150 mg en gång dagligen), biktegravir ¹ (Hämning av CYP3A, UGT1A1 och P-gp/BCRP)	Biktegravir: AUC: ↑ 306 % C _{max} : ↔	Samtidig administrering rekommenderas inte.
Atazanavir (400 mg en gång dagligen), biktegravir (Hämning av CYP3A och UGT1A1)	Biktegravir: AUC: ↑ 315 % C _{max} : ↔	
Hepatit C-virus antivirala medel		
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg en gång dagligen), biktegravir/emtricitabin/ tenofoviralafenamid ²	Biktegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofoviralafenamid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Ledipasvir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Sofosbuvirmetabolit GS-331007: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Ingen dosjustering är nödvändig vid samtidig administrering

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

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde/möjlig interaktionsmekanism	Påverkan på läkemedels-koncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min}	Rekommendation avseende samtidig administrering med Biktarvy
Oxkarbazepin Fenobarbital Fenytoin (Induktion av CYP3A, UGT1A1 och P-gp)	Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Biktarvy. Samtidig administrering av oxkarbazepin, fenobarbital, eller fenytoin kan minska koncentrationerna av biktgravir och tenofoviralfenamid i plasma.	Samtidig administrering rekommenderas inte.
ANTACIDA, KOSTTILLSKOTT OCH BUFFRADE LÄKEMEDEL		
Antacidasuspensioner som innehåller magnesium/aluminium (20 ml enkel dos ⁵), biktgravir (Kelering med flervärda katjoner)	Biktgravir (antacidasuspension 2 timmar innan, fastande): AUC: ↓ 52 % C_{max}: ↓ 58 % Biktgravir (antacidasuspension efter 2 timmar, fastande): AUC: ↔ C_{max}: ↔ Biktgravir (samtidig administrering, fastande): AUC: ↓ 79 % C_{max}: ↓ 80 % Biktgravir (samtidig administrering med mat): AUC: ↓ 47 % C_{max}: ↓ 49 %	<i>För icke-gravida patienter:</i> Biktarvy bör inte tas samtidigt med antacida eller kosttillskott som innehåller magnesium och/eller aluminium p.g.a. den förväntade väsentliga minskningen av biktgravirexponering (se avsnitt 4.4). Biktarvy bör administreras minst 2 timmar före, eller tillsammans med mat 2 timmar efter syraneutraliserande medel eller kosttillskott som innehåller magnesium och/eller aluminium. <i>För gravida patienter:</i> Biktarvy bör administreras minst 2 timmar före eller 6 timmar efter intag av antacida eller kosttillskott som innehåller aluminium och/eller magnesium oberoende av matintag.
Järnhaltigt fumarat (324 mg engångsdos), biktgravir (Kelering med flervärda katjoner)	Biktgravir (samtidig administrering, fastande): AUC: ↓ 63 % C_{max}: ↓ 71 % Biktgravir (samtidig administrering med mat): AUC: ↔ C_{max}: ↓ 25 %	<i>För icke-gravida patienter:</i> Biktarvy bör administreras minst 2 timmar före orala läkemedel eller kosttillskott innehållande järn eller tas när som helst tillsammans med mat. <i>För gravida patienter:</i> Biktarvy bör administreras minst 2 timmar före eller 6 timmar efter intag av orala läkemedel eller kosttillskott som innehåller järn. Alternativt kan Biktarvy och orala läkemedel eller kosttillskott som innehåller järn tas när som helst tillsammans med mat.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde/möjlig interaktionsmekanism	Påverkan på läkemedels-koncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min}	Rekommendation avseende samtidig administrering med Biktarvy
Kalciumkarbonat (1 200 mg engångsdos)/biktegravir (Kelering med flervärda katjoner)	Biktegravir (samtidig administrering, fastande): AUC: ↓ 33 % C _{max} : ↓ 42 % Biktegravir (samtidig administrering med mat): AUC: ↔ C _{max} : ↔	<i>För icke-gravida patienter:</i> Biktarvy och orala läkemedel eller kosttillskott som innehåller kalcium kan tas tillsammans, utan hänsyn till mat. <i>För gravida patienter:</i> Biktarvy bör administreras minst 2 timmar före eller 6 timmar efter intag av orala läkemedel eller kosttillskott som innehåller kalcium. Alternativt kan Biktarvy och orala läkemedel eller kosttillskott som innehåller kalcium tas när som helst tillsammans med mat.
Sukralfat (Kelering med flervärda katjoner)	Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Biktarvy. Samtidig administrering kan minska plasmakoncentrationerna av biktegravir.	Samtidig administrering rekommenderas inte.
ANTIDEPRESSIVA		
Sertralin (50 mg enkel dos), tenofoviralfenamid ⁶	Tenofoviralfenamid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Sertralin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Ingen interaktion förväntas med biktegravir och emtricitabin.	Ingen dosjustering är nödvändig vid samtidig administrering.
IMMUNSUPPRESSIVA		
Ciklosporin (IV eller oral användning) (P-gp-hämning)	Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Biktarvy. Samtidig administrering av ciklosporin (IV eller oral användning) förväntas öka koncentrationer av både biktegravir och tenofoviralfenamid i plasma.	Samtidig administrering av ciklosporin (IV eller oral användning) rekommenderas inte. Om kombinationen är nödvändig, rekommenderas klinisk och biologisk övervakning, särskilt av njurfunktion.
ORALA ANTIDIABETIKA		

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde/möjlig interaktionsmekanism	Påverkan på läkemedels-koncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min}	Rekommendation avseende samtidig administrering med Biktarvy
Metformin (500 mg två gånger dagligen), biktgravir/emtricitabin/tenofoviralafenamid (Hämning av OCT2/MATE1)	Metformin: AUC: ↑ 39 % C _{min} : ↑ 36 % C _{max} : ↔	Ingen dosjustering krävs vid samtidig administrering för patienter med normal njurfunktion. För patienter med måttligt nedsatt njurfunktion bör noggrann övervakning övervägas när samtidig administrering av biktgravir och metformin sätts in p.g.a. den ökade risken för laktatacidos hos dessa patienter. En dosjustering av metformin bör övervägas om det behövs.
ORALA PREVENTIVMEDEL		
Norgestimat (0,180/0,215/0,250 mg en gång dagligen)/etinylöstradiol (0,025 mg en gång dagligen), biktgravir ¹	Norelgestromin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Ingen dosjustering är nödvändig vid samtidig administrering.
Norgestimat (0,180/0,215/0,250 mg en gång dagligen), etinylöstradiol (0,025 mg en gång dagligen), emtricitabin/tenofoviralafenamid ⁴	Norgestrel: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Etinylöstradiol: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Midazolam (2 mg, oral sirap, engångsdos), biktgravir/emtricitabin/tenofoviralafenamid	Midazolam: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Ingen dosjustering är nödvändig vid samtidig administrering.

1 Denna studie genomfördes med biktgravir 75 mg enkeldos.

2 Denna studie genomfördes med biktgravir/emtricitabin/tenofoviralfenamid 75/200/25 mg en gång dagligen.

3 Studie som utförs med ytterligare voxilaprevir 100 mg för att uppnå voxilaprevirexponeringar som förväntas hos HCV-infekterade patienter.

4 Studien utfördes med emtricitabin/tenofoviralfenamid 200/25 mg en gång dagligen.

5 Antacida med högsta styrka innehöll 80 mg aluminiumhydroxid, 80 mg magnesiumhydroxid och 8 mg simetikon per ml.

6 Studien utfördes med elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviralfenamid 150/150/200/10 mg en gång dagligen.

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

En stor mängd data från gravida kvinnor (mer än 1 000 exponerade graviditeter) tyder inte på risk för missbildningstoxicitet eller foster/neonataltoxicitet associerad med emtricitabin eller tenofoviralfenamid. En måttlig mängd data från gravida kvinnor (mellan 300–1 000 graviditeter) visar ingen missbildande eller foster/neonatal toxicitet associerad med biktgravir.

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

I en studie som utförts hos gravida kvinnor som fick Biktarvy var exponeringen för biktgravir, emtricitabin och tenofoviralfenamid lägre under graviditeten (se avsnitt 5.2).

Biktarvy får därför användas under graviditet om den eventuella nyttan uppväger den eventuella risken för fostret. Därtill bör virusbelastningen desto mera övervakas noga i enlighet med etablerade behandlingsriktlinjer.

Amning

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

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

För att undvika överföring av hiv till spädbarnet rekommenderas att kvinnor som lever med hiv inte ammar sina spädbarn.

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Biktarvy kan ha mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter bör informeras om att yrsel har rapporterats under behandling med komponenterna i Biktarvy (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofil

I kliniska studier av behandlingsnaiva patienter som fick Biktarvy var de vanligaste rapporterade biverkningarna i den dubbelblinda fasen (vecka 144) huvudvärk (5 %), diarré (5 %) och illamående (4 %).

Lista över biverkningar i tabellform

Bedömningen av biverkningarna baseras på säkerhetsdata från alla fas 2- och fas 3-studier med Biktarvy samt från erfarenhet efter godkännande för försäljning. Biverkningarna i tabell 2 är listade efter organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras enligt följande: vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) och sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$).

Tabell 2: Lista över biverkningar i tabellform¹

Frekvens	Biverkning
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	
Mindre vanliga:	anemi ²
<i>Psykiska störningar</i>	
Vanliga:	depression, onormala drömmar
Mindre vanliga:	självordstankar, självmordsförsök (särskilt hos patienter med sjukdomshistorik innefattande depression och psykisk sjukdom), ångest, sömnstörningar
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	
Vanliga:	huvudvärk, yrsel
<i>Magtarmkanalen</i>	
Vanliga:	diarré, illamående
Mindre vanliga:	kräkningar, buksmärtor, dyspepsi, flatulens
<i>Lever och gallvägar</i>	
Mindre vanliga:	hyperbilirubinemi
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	
Mindre vanliga:	angioödem ^{3,4} , utslag, klåda, urtikaria ⁴
Sällsynta:	Stevens-Johnsons syndrom ⁵
<i>Muskuloskeletal systemet och bindväv</i>	
Mindre vanliga:	artralgi
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	
Vanliga:	trötthet

- 1 Med undantag av angioödem, anemi, urtikaria och Stevens-Johnsons syndrom (se fotnot 2–5), identifierades alla biverkningar i kliniska studier av Biktarvy. Frekvenserna härleddes från den dubbelblinda fasen (vecka 144) i kliniska fas 3-studier av Biktarvy hos behandlingsnaiva patienter (GS-US-380-1489 och GS-US-380-1490).
- 2 Denna biverkning observerades inte i de kliniska studierna av produkter innehållande emtricitabin + tenofoviralfenamid, utan identifierades i kliniska studier eller efter godkännande för försäljning för emtricitabin vid användning med andra antiretrovirala medel.
- 3 Denna biverkning identifierades genom säkerhetsuppföljning efter introduktionen på marknaden för produkter innehållande emtricitabin.
- 4 Denna biverkning identifierades genom säkerhetsuppföljning efter introduktionen på marknaden för produkter innehållande tenofoviralfenamid.
- 5 Denna biverkning identifierades genom säkerhetsuppföljning efter introduktionen på marknaden för Biktarvy. Frekvensen har beräknats baserat på 3/X, där X representerar det kumulativa antalet patienter som har exponerats för Biktarvy i kliniska prövningar (N=3 963).

Beskrivning av valda biverkningar

Metabola parametrar

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

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av CART, kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska infektioner uppstå. Autoimmuna sjukdomar (t.ex. Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats men den rapporterade tiden till debut varierar mer och dessa händelser kan uppkomma många månader efter att behandling satts in (se avsnitt 4.4).

Osteonekros

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

Förändringar av serumkreatinin

Biktegrarvir har visats öka serumkreatinin på grund av hämning av tubulär sekretion av kreatinin, men förändringarna anses inte vara kliniskt relevanta eftersom de inte återspeglar en förändring av glomerulär filtreringsfrekvens. Ökningar i serumkreatinin inträffade vid vecka 4 under behandlingen och förblev stabila till och med vecka 144. I studierna GS-US-380-1489 och GS-US-380-1490, ökade medianen (Q1, Q3) för 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) och 0,12 (0,06, 0,21) mg/dl (10,6 [5,3, 18,6] µmol/l)

från baslinjen till vecka 144 i grupperna med Biktarvy, abakavir/dolutegravir/lamivudin respektive dolutegravir + emtricitabin/tenofoviralfenamid. Det förekom inga utsättningar på grund av njurbiverkningar till och med vecka 144 hos patienter som fick Biktarvy i kliniska studier.

Förändringar i bilirubin

I studierna GS-US-380-1489 och GS-US-380-1490 observerades ökning av totalt serumbilirubin hos 17 % av behandlingsnaiva patienter som fått Biktarvy till och med vecka 144. Ökningar var främst av grad 1 (12 %) och grad 2 (4 %) ($\geq 1,0$ till $2,5 \times$ den övre gränsen för normalvärde [ULN]) och förknippades inte med leverbiverkningar eller andra leverrelaterade laboratorieavvikelser. Fem patienter som fick Biktarvy (1 %) hade bilirubinökningar av grad 3 som inte ansågs relaterade till studieläkemedlet. Det förekom inga utsättningar på grund av leverbiverkningar till och med vecka 144 i kliniska studier av Biktarvy.

Pediatrisk population

Säkerheten hos Biktarvy utvärderades hos 50 hiv-1-infekterade ungdomar i åldern 12 till < 18 år med en vikt på ≥ 35 kg till och med vecka 96 (48 veckors huvudfas och 48 veckors förlängning), hos 50 barn i åldern 6 till < 12 år med en vikt på ≥ 25 kg till och med vecka 96 (48 veckors huvudfas och 48 veckors förlängning) och hos 22 barn ≥ 2 år med en vikt på ≥ 14 till < 25 kg till och med vecka 24 i en öppen klinisk studie (GS-US-380-1474). I denna studie observerades inga nya biverkningar hos pediatrika försökspersoner i åldern 2 år och äldre som lever med hiv-1 jämfört med vuxna försökspersoner som lever med hiv-1. Data om bentätheten samlades inte in i denna studie. En reduktion av bentätheten, BMD, i ryggraden och i hela kroppen (≥ 4 %) har rapporterats hos pediatrika patienter som fått andra produkter som innehåller tenofoviralfenamid i 48 veckor (se avsnitt 4.4).

Andra särskilda populationer

Patienter med samtidig infektion av hepatit B

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

Äldre

Studierna GS-US-380-1844, GS-US-380-1878 och den tillägnade studien GS-US-380-4449 för patienter i åldern ≥ 65 år (utvärdering av 86 virologiskt suppresserade hiv-1 patienter i åldern ≥ 65 år) inkluderade 111 patienter i åldern ≥ 65 år som fick Biktarvy. Hos dessa patienter sågs inga skillnader i säkerhetsprofilen för Biktarvy.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Säkerheten för emtricitabin + tenofoviralfenamid utvärderades i en enarmad öppen klinisk studie (GS-US-292-1825), i vilken 55 virologiskt suppresserade hiv-1-infekterade patienter med terminal njursjukdom ($eGFR_{CG} < 15$ ml/min) som står på kronisk hemodialys fick emtricitabin + tenofoviralfenamid i kombination med elvitegravir + kobicistat som en tablett med fast doskombination i 96 veckor. I en utökad fas av studien GS-US-292-1825, bytte 10 patienter till Biktarvy i 48 veckor. Inga ytterligare biverkningar identifierades hos patienter med terminal njursjukdom som står på kronisk hemodialys i denna studie (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Graviditet

Biktarvy utvärderades i en klinisk studie hos 33 hiv-1-infekterade virologiskt suppresserade (hiv-1 RNA < 50 kopior/ml) gravida vuxna som administrerats 50 mg/200g/25 mg Biktarvy en gång dagligen från andra eller tredje trimestern ända till efter förlossning. Det fanns inga nya säkerhetsfynd jämfört med Biktarvys kända säkerhetsprofil hos hiv-1-infekterade vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

4.9 Överdoser

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism och farmakodynamiska effekter

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

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

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

Antiviral aktivitet *in vitro*

Biktegravirs antivirala aktivitet mot laboratorieisolat och kliniska isolat av hiv-1 bedömdes i lymfoblastoida cellinjer, i PBMC, primära monocyt-/makrofagceller och CD4+ T-lymfocyter. Värdena för 50 % effektiv koncentration (EC₅₀) av biktegravir låg i intervallet < 0,05 till 6,6 nM. Det proteinjusterade EC₉₅ av biktegravir var 361 nM (0,162 µg/ml) för vildtyp hiv-1-virus. Biktegravir uppvisade antiviral aktivitet i cellodling mot hiv-1-grupp (M, N, O), inklusive subtyperna A, B, C, D, E, F och G (EC₅₀-värden i intervallet < 0,05 till 1,71 nM), och aktivitet mot hiv-2 (EC₅₀ = 1,1 nM).

Emtricitabins antivirala aktivitet mot laboratorieisolat och kliniska isolat av hiv-1 bedömdes i lymfoblastoida cellinjer, MAGI-CCR5-cellinjen, och PBMC. EC₅₀-värdet för emtricitabin låg i intervallet 0,0013-0,64 µM. Emtricitabin uppvisade antiviral aktivitet i cellodling mot hiv-1-subtyperna A, B, C, D, E, F och G (EC₅₀-värden i intervallet 0,007-0,075 µM) och uppvisade aktivitet mot hiv-2 (EC₅₀-värden i intervallet 0,007-1,5 µM).

Tenofoviralfenamids antivirala aktivitet mot laboratorieisolat och kliniska isolat av hiv-1 subtyp B bedömdes i lymfoblastoida cellinjer, PBMC, primära monocyt-/makrofagceller och CD4+ T-lymfocyter. EC₅₀-värdet för tenofoviralfenamid låg i intervallet 2,0-14,7 nM. Tenofoviralfenamid uppvisade antiviral aktivitet i cellodling mot alla hiv-1-grupper (M, N och O), inklusive subtyperna A, B, C, D, E, F och G (EC₅₀-värden i intervallet 0,10-12,0 nM) och aktivitet mot hiv-2 (EC₅₀-värden i intervallet 0,91-2,63 nM).

Resistens

In vitro

Hiv-1-isolat med nedsatt känslighet för biktgravir selekterades i cellodling. I ett urval uppkom aminosyrasubstitutionerna M50I och R263K vilket medförde att den fenotypiska känsligheten för biktgravir var nedsatt 1,3-, 2,2- och 2,9-faldigt för M50I, R263K respektive M50I + R263K. I ett andra urval uppkom aminosyrasubstitutionerna T66I och S153F vilket medförde att den fenotypiska känsligheten för biktgravir ändrades 0,4-, 1,9- och 0,5-faldigt för T66I, S153F respektive T66I + S153F.

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

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

In vivo

Bland de behandlingsnaiva patienterna i den slutliga resistensanalyspopulationen (n = 11 med data) (studierna GS-US-380-1489 och GS-US-380-1490) var det, fram till och med vecka 144 i den dubbelblinda fasen eller vecka 96 i den öppna förlängningsfasen, ingen av de patienter som fick Biktarvy och som hade ett hiv-1-RNA ≥ 200 kopior/ml vid tidpunkten för bekräftad virologisk svikt eller förtida utsättning av studieläkemedlet, som hade hiv-1 med behandlingsinducerad, genotypisk eller fenotypisk resistens mot biktgravir, emtricitabin eller tenofoviralfenamid. Vid tidpunkten för inskrivning i studien hade en behandlingsnaiv patient befintliga INSTI-resistensassocierade mutationer Q148H + G140S och ett hiv-1 RNA < 50 kopior/ml vid vecka 4 till och med vecka 144. Därtill hade 6 patienter befintlig INSTI-resistensassocierade mutationen T97A; alla hade hiv-1 RNA < 50 kopior/ml vid vecka 144 eller det sista besöket.

Hos de virologiskt suppresserade patienterna (studierna GS-US-380-1844 och GS-US-380-1878) var det ingen av de patienter som fick Biktarvy och som hade ett hiv-1-RNA ≥ 200 kopior/ml vid tidpunkten för bekräftad virologisk svikt vecka 48, eller förtida utsättning av studieläkemedlet, som hade hiv-1 med behandlingsinducerad genotypisk eller fenotypisk resistens mot biktgravir, emtricitabin eller tenofoviralfenamid i den slutliga resistensanalyspopulationen (n = 2).

Korsresistens

Känsligheten för biktgravir testades mot 64 INSTI-resistenta kliniska isolat (20 med enkla substitutioner och 44 med 2 eller fler substitutioner). Isolat med enkla eller dubbla mutationer utan Q148H/K/R och 10 av 24 isolat med Q148H/K/R med ytterligare INSTI-resistensassocierade substitutioner, uppvisade $\leq 2,5$ gånger minskad känslighet mot biktgravir. En $> 2,5$ gånger minskad känslighet för biktgravir påträffades hos 14 av de 24 isolaten som innehöll G140A/C/S- och

Q148H/R/K-substitutioner i integrasgenen. Av dessa hade 9 av 14 isolat ytterligare mutationer vid L74M, T97A eller E138A/K. I en separat studie uppvisade de platsriktade mutationerna ("site directed mutants") G118R och T97A+G118R en 3,4 respektive 2,8 gånger minskad känslighet för biktegravir. Relevansen av dessa *in vitro*-korsresistensdata måste fortfarande fastställas i klinisk praxis.

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

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

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

Kliniska data

Biktarvys effekt och säkerhet hos hiv-1-infekterade, behandlingsnaiva vuxna, är baserat på 48-veckors- och 144-veckors-data, från två randomiserade, dubbelblinda, aktivt kontrollerade studier, GS-US-380-1489 (n = 629) och GS-US-380-1490 (n = 645). Dessutom finns ytterligare effekt- och säkerhetsdata tillgängliga från vuxna som efter vecka 144 fick Biktarvy oblandat under ytterligare 96 veckor i en valfri förlängningsfas av dessa studier (n = 1025).

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

Hiv-1-infekterade, behandlingsnaiva patienter

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

I studierna GS-US-380-1489 och GS-US-380-1490 var genomsnittsåldern 35 år (intervall 18-77), 89 % var män, 58 % var vita, 33 % var svarta och 3 % var asiater. Tjugofyra procent (24 %) av patienterna identifierades som latinamerikanska. Förekomsten av olika subtyper var jämförbar i de tre behandlingsgrupperna, subtyp B dominerade i alla grupperna; 11 % var icke-B-subtyper. Genomsnittligt hiv-1-RNA i plasma vid behandlingsstart var 4,4 log₁₀ kopior/ml (intervall 1,3-6,6). Genomsnittligt CD4⁺-cellantal vid baslinjen var 460 celler/mm³ (intervall 0-1 636) och 11 % hade ett CD4⁺-cellantal på mindre än 200 celler/mm³. 18 % av patienterna hade en virusmängd på mer än 100 000 kopior/ml vid baslinjen. I båda studierna stratifierades patienterna vid baslinjen enligt hiv-1-RNA (≤ 100 000 kopior/ml, mer än 100 000 kopior/ml till mindre än eller lika med 400 000 kopior/ml, eller mer än 400 000 kopior/ml), enligt CD4⁺-cellantal (mindre än 50 celler/μl, 50-199 celler/μl eller mer än eller lika med 200 celler/μl) och enligt region (USA eller utanför USA).

Behandlingsresultaten i studierna GS-US-380-1489 och GS-US-380-1490 till och med vecka 48 och 144 redovisas i tabell 3.

Tabell 3: Poolade virologiska resultat i studierna GS-US-380-1489 och GS-US-380-1490 vid vecka 48^a och 144^b

	Vecka 48			Vecka 144		
	B/F/TAF (n = 634) ^c	ABC/DTG/ 3TC (n = 315) ^d	DTG + F/TAF (n = 325) ^e	B/F/TAF (n = 634) ^c	ABC/DTG/ 3TC (n = 315) ^d	DTG + F/TAF (n = 325) ^e
Hiv-1 RNA < 50 kopior/ml	91 %	93 %	93 %	82 %	84 %	84 %
Behandlingsskillnad (95 % KI) B/F/TAF mot jämförande arm	-	-2,1 % (-5,9 % till 1,6 %)	-1,9 % (-5,6% till 1,8 %)	-	-2,7 % (-7,8 % till 2,4 %)	-1,9 % (-7,0 % till 3,1 %)
Hiv-1 RNA ≥ 50 kopior/ml^f	3 %	3 %	1 %	3 %	3 %	3 %
Inga virologiska data under fönsterperioden vecka 48 eller 144	6 %	4 %	6 %	16 %	13 %	13 %
Utsättande av studieläkemedel p.g.a. biverkning eller dödsfall ^g	< 1 %	1 %	1 %	2 %	2 %	3 %
Utsättande av studieläkemedel av andra skäl och sista tillgängliga hiv- 1 RNA < 50 kopior/ml ^h	4 %	3 %	4 %	13 %	11 %	9 %
Avsaknad av data under fönsterperioden men på studieläkemedel	2 %	< 1 %	1 %	1 %	<1 %	1 %
Andel (%) patienter med hiv-1 RNA < 50 kopior/ml per subgrupp						
Per virusmängd vid baslinjen						
≤ 100 000 kopior/ml	92 %	94 %	93 %	82 %	86 %	84 %
> 100 000 kopior/ml	87 %	90 %	94 %	79 %	74 %	83 %
Per CD4+-cellantal vid baslinjen						
< 200 celler/mm ³	90 %	81 %	100 %	80 %	69 %	91 %
≥ 200 celler/mm ³	91 %	94 %	92 %	82 %	86 %	83 %
Hiv-1 RNA < 20 kopior/ml	85 %	87 %	87 %	78 %	82 %	79 %

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

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

b Fönsterperioden vecka 144 omfattar dag 967 till och med 1 050 (inklusive).

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

d Studie GS-US-380-1489.

e Studie GS-US-380-1490.

f Omfattar patienter som hade ≥ 50 kopior/ml under fönsterperioden vecka 48 eller 144; patienter som avbröt tidigt på grund av avsaknad eller förlust av effekt (n = 0), patienter som avbröt av andra skäl än biverkning, dödsfall eller avsaknad eller förlust av effekt (B/F/TAF n = 12 och 15; ABC/DTG/3TC n = 2 och 7; DTG+F/TAF n = 3 och 6 vecka 48 respektive 144) och som vid tiden för avbrottet hade ett virusvärde på ≥ 50 kopior/ml.

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

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

B/F/TAF var likvärdig avseende effekten att nå hiv-1-RNA < 50 kopior/ml vid både vecka 48 och 144, jämfört med abakavir/dolutegravir/lamivudin respektive dolutegravir + emtricitabin/tenofoviralfenamid. Behandlingsresultatet var likartat mellan

behandlingsgrupperna inom undergrupperna ålder, kön, ras, virusmängd vid baslinjen, CD4+ cellantal vid baslinjen och region.

I studierna GS-US-380-1489 och GS-US-380-1490 var den genomsnittliga ökningen från baslinjen i CD4+ cellantal till vecka 144, 288, 317 och 289 celler/mm³ i de poolade grupperna med B/F/TAF, abakavir/dolutegravir/lamivudin respektive dolutegravir + emtricitabin/tenofovirafenamid.

I den valfria, 96 veckor långa öppna förlängningsfasen av studierna GS-US-380-1489 och GS-US-380-1490 uppnåddes och bibehölls den virologiska suppressionen i hög utsträckning.

Hiv-1-infekterade, virologiskt suppresserade patienter

I studien GS-US-380-1844 utvärderades effekt och säkerhet efter byte från behandling med dolutegravir + abakavir/lamivudin eller abakavir/dolutegravir/lamivudin till B/F/TAF i en randomiserad, dubbelblind studie med virologiskt suppresserade (hiv-1-RNA < 50 kopior/ml) hiv-1-infekterade vuxna (n = 563). Patienterna måste ha varit stabilt suppresserade (hiv-1-RNA < 50 kopior/ml) med sin behandlingsregim vid studiestart under minst 3 månader innan de påbörjade studien. Patienterna randomiserades i förhållandet 1:1 till att antingen byta till B/F/TAF vid baslinjen (n = 282) eller stå kvar på sin antiretrovirala behandling från baslinjen (n = 281). Patienterna hade en genomsnittsalder på 45 år (intervall 20-71), 89 % var män, 73 % var vita och 22 % var svarta. Sjutton procent (17 %) av patienterna identifierades som latinamerikanska. Förekomsten av olika hiv-1-subtyper var jämförbar mellan behandlingsgrupperna. Subtyp B dominerade i båda grupperna, 5 % var icke-B-subtyper. Det genomsnittliga CD4+-cellantalet vid baslinjen var 723 celler/mm³ (intervall 124-2 444).

I studie GS-US-380-1878 utvärderades effekt och säkerhet efter byte från antingen abakavir/lamivudin eller emtricitabin/tenofoviridisoproxilfumarat (200/300 mg) plus atazanavir eller darunavir (förstärkt av antingen kobicistat eller ritonavir) till B/F/TAF i en randomiserad, öppen studie med virologiskt suppresserade hiv-1-infekterade vuxna (n = 577). Patienterna hade varit stabilt suppresserade på sin behandlingsregim vid studiestart i minst 6 månader, och fick inte tidigare ha behandlats med någon INSTI. Patienterna randomiserades i förhållandet 1:1 till att antingen byta till B/F/TAF (n = 290), eller stå kvar på sin antiretrovirala baslinjebehandling (n = 287). Patienterna hade en genomsnittsalder på 46 år (intervall 20-79), 83 % var män, 66 % var vita och 26 % var svarta. Nitton procent (19 %) av patienterna identifierades som latinamerikanska. Det genomsnittliga CD4+-cellvärdet vid baslinjen var 663 celler/mm³ (62-2 582). Förekomsten av olika subtyper var jämförbar i behandlingsgrupperna. Subtyp B dominerade i båda grupperna, 11 % var icke-B-subtyper. Patienterna stratifierades enligt tidigare behandlingsregim. Vid screening fick 15 % av patienterna abakavir/lamivudin plus atazanavir eller darunavir (förstärkt av antingen kobicistat eller ritonavir) och 85 % av patienterna fick emtricitabin/tenofoviridisoproxilfumarat plus atazanavir eller darunavir (förstärkt av antingen kobicistat eller ritonavir).

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

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

	Studie GS-US-380-1844		Studie GS-US-380-1878	
	B/F/TAF (n = 282)	Fortsatt ABC/DTG/3TC (n = 281)	B/F/TAF (n = 290)	Fortsatt ATV- eller DRV-baserad behandling (n = 287)
Hiv-1 RNA < 50 kopior/ml	94 %	95 %	92 %	89 %
Behandlingsskillnad (95 % KI)	-1,4 % (-5,5 % till 2,6 %)		3,2 % (-1,6 % till 8,2 %)	
Hiv-1 RNA ≥ 50 kopior/ml^b	1 %	< 1 %	2 %	2 %
Behandlingsskillnad (95 % KI)	0,7 % (-1,0 % till 2,8 %)		0,0 % (-2,5 % till 2,5 %)	

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

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

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

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

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

B/F/TAF var likvärdig jämfört med behandlingen i kontrollgruppen i båda studierna.

Behandlingsresultatet var likartat mellan behandlingsgrupperna inom undergrupperna enligt ålder,
kön, ras och region.

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

Patienter med samtidig hiv-infektion och HBV-infektion

Antalet patienter med samtidig hiv- och HBV-infektion, som behandlats med B/F/TAF är begränsad. I
studie GS-US-380-1490 randomiserades 8 patienter med samtidig hiv/HBV-infektion vid baslinjen till
att få B/F/TAF. Vecka 48 uppvisade 7 patienter suppression av både HBV (HBV-DNA < 29 IE/ml)
och hiv-1 (hiv-1-RNA < 50 kopior/ml). En patient saknade HBV-DNA-data vid vecka 48. Vecka 144
uppvisade fem patienter suppression av HBV och hiv-1 (hiv-1-RNA < 50 kopior/ml). Tre patienter
saknade HBV-DNA-data vid vecka 144 (en gick förlorad från uppföljning efter vecka 48, en gick
förlorad från uppföljning efter vecka 72 och en gick förlorad från uppföljning efter vecka 120).

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

Graviditet

I studie GS-US380-5310 utvärderades farmakokinetiken, effekten och säkerheten av B/F/TAF en gång
dagligen i en öppen klinisk studie med virologiskt suppresserade gravida vuxna med hiv-1 från andra
eller tredje trimestern till efter förlossning (n = 33). Alla 32 vuxna deltagare som slutförde studien
upprätthöll viral suppression under graviditet, vid förlossning och fram till vecka 18 efter
förlossningen. Medianvärdet (Q1, Q3) för antalet CD4⁺ celler vid baslinjen var 558 (409, 720)
celler/ μ l, och medianförändringen (Q1, Q3) av antalet CD4⁺ celler från baslinjen till vecka 12 efter
förlossning var 159 (27, 296) celler/ μ l. Alla 29 nyfödda deltagare hade negativa/icke-detekterbara hiv-
1-PCR-resultat vid födseln och/eller 4 till 8 veckors ålder.

Pediatrisk population

I studie GS-US-380-1474 utvärderades farmakokinetik, säkerhet och effekt för B/F/TAF hos virologiskt suppresserade barn och ungdomar med hiv i åldern 12 till < 18 år (≥ 35 kg) ($n = 50$), i åldern 6 till < 12 år (≥ 25 kg) ($n = 50$) och ≥ 2 år (≥ 14 till < 25 kg) ($n = 22$).

Kohort 1: Virologiskt suppresserade ungdomar ($n = 50$; 12 till < 18 år; ≥ 35 kg).

Patienterna i kohort 1 hade en medelålder på 14 år (intervall: 12 till 17) och en genomsnittlig baslinjevikt på 51,7 kg (intervall: 35 till 123), 64 % var kvinnor, 27 % var asiater och 65 % var svarta. Vid baslinjen var medianvärdet för antal CD4+-celler 750 celler/mm³ (intervall: 337 till 1 207) och medianvärdet för % CD4+ var 33 % (intervall: 19 % till 45 %).

Efter byte till B/F/TAF förblev 98 % (49/50) av patienterna i kohort 1 suppresserade (hiv-1-RNA < 50 kopior/ml) vid vecka 48. Den genomsnittliga förändringen från baslinjen i antalet CD4+-celler vid vecka 48 var -22 celler/mm³. Två av 50 försökspersoner uppfyllde kriterierna för att ingå i resistensanalyspopulationen fram till vecka 48. Ingen nyuppkommen resistens mot B/F/TAF upptäcktes till och med vecka 48.

Kohort 2: Virologiskt suppresserade barn ($n = 50$; 6 till < 12 år; ≥ 25 kg).

Patienterna i kohort 2 hade en medelålder på 10 år (intervall: 6 till 11) och en genomsnittlig baslinjevikt på 31,9 kg (intervall: 25 till 69), 54 % var flickor, 22 % var asiater och 72 % var svarta. Vid baslinjen var medianvärdet för antal CD4+-celler 898 celler/mm³ (intervall: 390 till 1 991) och medianvärdet för % CD4+ var 37 % (intervall: 19 % till 53 %).

Efter byte till B/F/TAF förblev 98 % (49/50) av patienterna i kohort 2 suppresserade (hiv-1-RNA < 50 kopior/ml) vid vecka 48. Den genomsnittliga förändringen från baslinjen i antalet CD4+-celler vid vecka 48 var -40 celler/mm³. Ingen patient kvalificerade sig för resistensanalys till och med vecka 48.

Kohort 3: Virologiskt suppresserade barn ($n = 22$; ≥ 2 år; ≥ 14 kg till < 25 kg).

Patienterna i kohort 3 hade en medelålder på 5 år (intervall: 3 till 9) och en genomsnittlig baslinjevikt på 18,8 kg (intervall: 14 till 24), 50 % var flickor, 23 % var asiater och 73 % var svarta. Vid baslinjen var medianvärdet för antal CD4+-celler 962 celler/mm³ (intervall: 365 till 1 986) och medianvärdet för % CD4+ var 32 % (intervall: 24 % till 46 %).

Efter byte till B/F/TAF förblev 91 % (20/22) av patienterna i kohort 3 suppresserade (hiv-1-RNA < 50 kopior/ml) vid vecka 24. Den genomsnittliga förändringen från baslinjen i antalet CD4+-celler vid vecka 24 var -126 celler/mm³, och den genomsnittliga förändringen i % av CD4+ från baslinjen till vecka 24 var 0,2 % (intervall: -7,7 % till 7,5 %). Ingen patient kvalificerade sig för resistensanalys till och med vecka 24.

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

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

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

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

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

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

Distribution

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

Bindningen av emtricitabin till humana plasmaproteiner *in vitro* var < 4 % och oberoende av koncentrationen i området 0,02 till 200 $\mu\text{g/ml}$. Vid maximala plasmakoncentrationer var genomsnittlig plasma:blod-kvot för emtricitabinkoncentrationen cirka 1,0 och genomsnittlig sperma:plasma-kvot för emtricitabinkoncentrationen cirka 4,0.

Bindningen av tenofovir till humana plasmaproteiner *in vitro* är < 0,7 % och är oberoende av koncentrationen i området 0,01–25 $\mu\text{g/ml}$. Bindningen av tenofoviralafenamid till humana plasmaproteiner *ex vivo* i prover tagna under kliniska studier var cirka 80 %.

Metabolism

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

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

Metabolism är en huvudsaklig elimineringsväg för tenofoviralafenamid hos människan, > 80 % av en oral dos. *In vitro*-studier har visat att tenofoviralafenamid metaboliseras till tenofovir

(huvudmetabolit) av katepsin A i PBMC (inklusive lymfocyter och övriga hiv-målceller) och makrofager, och av karboxylesteras-1 i hepatocyter. *In vivo* hydrolyseras tenofovirafenamid inom celler till tenofovir, som fosforyleras till aktiv substans, tenofovirdifosfat. I kliniska studier på människa medförde oral dos på 25 mg tenofovirafenamid > 4-faldigt högre tenofovirdifosfat-koncentrationer i PBMC och > 90 % lägre tenofovir-koncentrationer i plasma jämfört med en oral dos på 245 mg tenofovirdisoproxil.

Eliminering

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

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

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

Linjäritet

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

Andra särskilda populationer

Nedsatt leverfunktion

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

Nedsatt njurfunktion:

Grav njursvikt (beräknat kreatininclearance ≥ 15 ml/min och < 30 ml/min)

Inga kliniskt relevanta skillnader i farmakokinetiken för biktegravir, tenofovirafenamid eller tenofovir observerades mellan friska frivilliga och patienter med gravt nedsatt njurfunktion (beräknat CrCl ≥ 15 ml/min och < 30 ml/min) i fas 1-studier. I en separat fas 1-studie av enbart emtricitabin, var genomsnittlig systemisk emtricitabinexponering högre hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (CrCl < 30 ml/min) (33,7 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) än hos patienter med normal njurfunktion (11,8 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$). Säkerheten hos Biktarvy har inte fastställts för patienter med beräknad kreatininclearance ≥ 15 ml/min och < 30 ml/min.

Terminal njursjukdom (beräknat kreatininclearance < 15 mL/minut)

Exponeringen av emtricitabin och tenofovir hos 12 patienter med terminal njursjukdom (beräknad CrCl < 15 ml/min) som står på kronisk hemodialys och som fick emtricitabin + tenofovirafenamid i kombination med elvitegravir + kobicistat som en tablett med fast doskombination i studien GS-US-292-1825 var betydligt högre än hos patienter med normal njurfunktion. Inga kliniska relevanta skillnader i farmakokinetiken för tenofovirafenamid observerades hos patienter med terminal njursjukdom som står på kronisk hemodialys jämfört med patienter med normal njurfunktion. I den utökade fasen av studien GS-US-292-1825, observerades lägre biktegravir C_{trough} hos patienter med terminal njursjukdom som fick Biktarvy jämfört med patienter med normal njurfunktion, men den skillnaden betraktades inte som kliniskt relevant. Inga ytterligare biverkningar identifierades hos patienter med terminal njursjukdom som står på kronisk hemodialys i denna studie (se avsnitt 4.8).

Det finns inga farmakokinetiska data för biktgravir, emtricitabin eller tenofovirafenamid hos patienter med terminal njursjukdom (beräknad CrCl <15 ml/min) som inte står på kronisk hemodialys. Säkerheten hos Biktarvy har inte fastställts hos dessa patienter.

Ålder, kön och etnicitet

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

Pediatrisk population

Genomsnittlig biktgravir C_{max} och exponering för emtricitabin och tenofovirafenamid (AUC och/eller C_{max}) hos 50 barn i åldern 6 till < 12 år (≥ 25 kg) som fick B/F/TAF 50 mg/200 mg/25 mg samt hos 22 barn i åldern ≥ 2 år (≥ 14 till < 25 kg) som fick B/F/TAF 30 mg/120 mg/15 mg i studie GS-US-380-1474 var generellt högre jämfört med vuxna. Exponeringen för biktgravir, emtricitabin, tenofovirafenamid och tenofovir hos barn, ungdomar och vuxna presenteras i tabell 5.

Tabell 5: Exponering för biktgravir, emtricitabin, tenofovirafenamid och tenofovir hos barn, ungdomar och vuxna

	Barn ≥ 2 år ≥ 14 till < 25 kg ^a	Barn 6 till < 12 år ≥ 25 kg ^a	Ungdomar 12 till < 18 år ≥ 35 kg ^a	Vuxna ^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•h/ml)	108 364,5 (22,9)	121 034,2 (36,4)	109 668,1 (30,6)	94 227,1 (34,7)
C _{max} (ng/ml)	10 040,0 (19,9)	10 988,8 (28,3)	8 087,1 (29,9)	6 801,6 (30,1)
C _{tau} (ng/ml)	1 924,5 (78,3) ^c	2 366,6 (78,8) ^d	2 327,4 (48,6)	2 256,7 (47,3) ^g
FTC				
AUC _{tau} (ng•h/ml)	14 991,2 (21,9)	17 565,1 (36,9)	13 579,1 (21,7)	12 293,6 (29,2)
C _{max} (ng/ml)	3 849,2 (34,7)	3 888,4 (31,0)	2 689,2 (34,0)	2 127,0 (34,7)
C _{tau} (ng/ml)	210,3 (242,9) ^c	226,7 (322,8) ^d	64,4 (25,0)	96,0 (37,4) ^h
TAF				
AUC _{tau} (ng•h/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)	N/A	N/A	N/A	N/A
TFV				
AUC _{tau} (ng•h/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 = biktgravir; FTC = emtricitabin; TAF = tenofovirafenamidfumarat; TFV = tenofovir

N/A = ej tillämpligt; CV % = variationskoefficient i procent

Data presenteras som medelvärde (CV %).

a Koncentrerade farmakokinetiska (PK) data från studie GS-US-380-1474

- b Koncentrerade farmakokinetiska (PK) data från studierna GS-US-380-1489, GS-US-380-1490, GS-US-380-1844 och GS-US-380-1878 med farmakokinetiska exponeringar för BIC, FTC och TAF, samt farmakokinetiska populationsdata från studierna GS-US-292-0104 och GS-US-292-0111 med farmakokinetiska exponeringar för TFV
- c n = 11
- d n = 24
- e n = 22
- f n = 23
- g n = 75
- h n = 74
- i n = 841

Graviditet

Plasmaexponeringar för biktgravir, emtricitabin och tenofoviralfenamid var lägre under graviditet jämfört med efter förlossning, medan exponeringen efter förlossning i allmänhet var högre än hos icke-gravida vuxna (tabell 6). Exponeringen var i allmänhet liknande mellan den andra och tredje graviditetstrimestern; exponeringen var i allmänhet också liknande mellan vecka 6 och 12 efter förlossningen. Baserat på exponeringssvarsförhållanden för biktgravir, emtricitabin och tenofoviralfenamid anses exponeringsförändringar under graviditet inte vara kliniskt relevanta; specifika doseringsjusteringar för samtidig administrering av orala läkemedel eller kosttillskott som innehåller polyvalenta katjoner rekommenderas dock för gravida patienter (se avsnitt 4.5).

Tabell 6: Steady-state-farmakokinetiska parametrar för biktgravir, emtricitabin och tenofoviralfenamid hos hiv-infekterade virologiskt suppresserade gravida kvinnor i den tredje trimestern och vecka 12 efter-förlossning jämfört med historiska data hos icke-gravida vuxna med hiv-1

Parameter genomsnittsvärde (% CV)	Tredje trimester (N = 30)	Vecka 12 efter förlossning (N = 32)	Icke-gravida vuxna med hiv-1
Biktgravir			
C _{max} (µg per ml)	5,37 (25,9)	11,0 (24,9)	6,15 (22,9) ^b
AUC _{tau} (µg•h per ml)	60,2 (29,1)	148 (28,5)	102 (26,9) ^b
Obundet AUC _{tau} ^a (µg•h per ml)	0,219 (33,9)	0,374 (32,2)	NA
C _{trough} (µg per ml)	1,07 (41,7)	3,64 (34,1)	2,61 (35,2) ^b
Emtricitabin			
C _{max} (µg per ml)	2,59 (26,5)	3,36 (26,9)	2,13 (34,7) ^c
AUC _{tau} (µg•h per ml)	10,4 (20,3)	15,3 (21,9)	12,3 (29,2) ^c
C _{trough} (µg per ml)	0,05 (27,2)	0,08 (33,7)	0,096 (37,4) ^c
Tenofoviralfenamid			
C _{max} (µg per ml)	0,27 (42,1)	0,49 (52,5)	0,121 (15,4) ^d
AUC _{tau} (µg•h per ml)	0,21 (45,0)	0,30 (31,8)	0,142 (17,3) ^d
Obundet AUC _{tau} ^a (µg•h per ml)	0,016 (28,4)	0,017 (23,4)	NA

CV = Variationskoefficient; NA = ej tillämpligt

a Beräknad genom korrigering av de individuella AUC_{tau} uppskattningarna av den %-obundna fraktionen.

b Från populationsfarmakokinetisk analys i studierna 1489, 1490, 1844 och 1878; N = 1193.

c Från intensiv farmakokinetisk analys i studierna 1489, 1490, 1844 och 1878; N = 77.

d Från populationsfarmakokinetisk analys i studierna 1489 and 1490; N = 486.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Biktegravir var inte mutagent eller klastogent i vanliga gentoxicitetsanalyser.

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

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

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

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

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

Tenofoviralafenamid var inte mutagent eller klastogent i vanliga genotoxicitetsanalyser.

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa (E460)

Kroskarmellosnatrium (E468)

Magnesiumstearat (E470b)

Filmdragering

Polyvinylalkohol (E203)

Titandioxid (E171)

Makrogol (E1521)

Talk (E553b)

Röd järnoxid (E172)

Svart järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Burk

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

Blisters

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Använd inte om folien över blistret är trasig eller genomstucken.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Följande förpackningar finns tillgängliga:

Burk

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg tabletter och 50 mg/200 mg/25 mg tabletter är förpackade i vit burk av polyeten med hög densitet (HDPE) och barnskyddande lock med gängning av polypropen, invändigt belagd med en aluminiumfolie, innehållande 30 filmdragerade tabletter. Varje burk innehåller torkmedel (kiselgel) och en vadd av polyester.

- Ytterkartong som innehåller 1 burk med 30 filmdragerade tabletter
- Ytterkartong som innehåller 90 (3 burkar med 30) filmdragerade tabletter.

Blisters

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg i blisterförpackningar som består av en film av polyvinylklorid/polyeten/polyklortrifluoretylen (PVC/PE/PCTFE), förseglad med ett förslutande aluminiumfolieomslag innehållande torkmedel i form av en molekylsikt i varje blisterhållrum.

- Ytterkartong som innehåller 30 filmdragerade tabletter (4 x blisterstrips med 7 filmdragerade tabletter och 1 x blisterstrip med 2 filmdragerade tabletter).
- Ytterkartong som innehåller 90 (3 blisterförpackningar med 30) filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 21 juni 2018

Datum för den senaste förnyelsen: 10 januari 2023

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

BILAGA II

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

**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH
ANVÄNDNING**

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

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

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

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

- **Riskhanteringsplan**

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

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

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

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

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

MÄRKNING PÅ KARTONG OCH BURK

1. LÄKEMEDELETS NAMN

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

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

1 filmdragerad tablett innehåller biktegravirnatium motsvarande 30 mg biktegravir, 120 mg emtricitabin och tenofoviralfenamidfumarat motsvarande 15 mg tenofoviralfenamid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 filmdragerade tabletter

90 filmdragerade tabletter (3 burkar med 30)

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ska sväljas

Läs bipacksedeln före användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

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

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

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1289/005 30 filmdragerade tabletter
EU/1/18/1289/006 90 filmdragerade tabletter (3 burkar med 30)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg [Endast yttre förpackningen]

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen. [Endast yttre förpackningen]

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

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

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

MÄRKNING PÅ KARTONG OCH BURK

1. LÄKEMEDELTS NAMN

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

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

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 filmdragerade tabletter

90 filmdragerade tabletter (3 burkar med 30)

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ska sväljas

Läs bipacksedeln före användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

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

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

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg [Endast yttre förpackningen]

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen. [Endast yttre förpackningen]

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

PC {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}
[Endast yttre förpackningen]

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG FÖR ENHETSBLISTERFÖRPACKNING****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

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

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

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK**

30 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSGVÄG

Ska sväljas

Läs bipacksedeln före användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

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

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

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Biktarvy [Endast yttre förpackningen]

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

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

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG FÖR BLISTER-MULTIPACK (INKLUSIVE BLUE BOX)****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

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

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

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Multipack: 90 filmdragerade tabletter (3 blisterförpackningar med 30)

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ska sväljas

Läs bipacksedeln före användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

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

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

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1289/004 90 filmdragerade tabletter (3 blisterförpackningar med 30)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Biktarvy [Endast yttre förpackningen]

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

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

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**INTERMEDIÄR KARTONG FÖR BLISTER-MULTIPACK (UTAN BLUE BOX)****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

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

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

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

30 filmdragerade tabletter. Komponent i ett multipack. Får ej säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ska sväljas

Läs bipacksedeln före användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

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

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

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1289/004 90 filmdragerade tabletter (3 blisterförpackningar med 30)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Biktarvy [Endast yttre förpackningen]

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER (blisterförpackning med 7 tabletter)****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

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

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Gilead Sciences Ireland UC

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Mån
Tis
Ons
Tors
Fre
Lör
Sön

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER (blisterförpackning med 2 tabletter)****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

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

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Gilead Sciences Ireland UC

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Dag Understruket tomt utrymme inkluderat.

Dag Understruket tomt utrymme inkluderat.

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

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

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

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

Om Biktarvy har ordinerats till ditt barn ska du notera att all information i den här bipacksedeln är riktad till ditt barn (i det här fallet ska du läsa "ditt barn" i stället för "du").

I denna bipacksedel finns information om följande:

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

1. Vad Biktarvy är och vad det används för

Biktarvy innehåller tre aktiva substanser:

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

Biktarvy är en kombinationstablett för behandling av humant immunbristvirus-1-infektion (hiv-1) hos vuxna, ungdomar och barn i åldern 2 år och äldre som väger minst 14 kg.

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

2. Vad du behöver veta innan du tar Biktarvy

Ta inte Biktarvy

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

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

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du tar Biktarvy:

- **om du har leverproblem eller tidigare har haft leversjukdom, inklusive hepatit.** Patienter med leversjukdom inklusive kronisk hepatit B eller C, som behandlas med antiretroviral behandling, har högre risk för svåra och potentiellt dödliga leverkomplikationer. Om du har hepatit B-infektion kommer din läkare att noga överväga den bästa behandlingen för dig.
- **om du har en hepatit B-infektion.** Leverproblem kan förvärras efter att du slutat ta Biktarvy.
→ Sluta inte att ta Biktarvy om du har hepatit B. Tala med din läkare först. För ytterligare information, se avsnitt 3, *Sluta inte att ta Biktarvy*.
- **om du har haft njursjukdom eller om tester har visat att du har problem med njurarna.** Läkaren kan beställa blodprov för att kontrollera hur dina njurar fungerar vid start och under behandling med Biktarvy.

Under den tid du tar Biktarvy

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

- **Tecken på inflammation eller infektion**
 - **Ledvärk, stelhet eller problem med skelettet**
- **Kontakta omedelbart din läkare om du får något av dessa symtom.** Se avsnitt 4, *Eventuella biverkningar*, för mer information.

Det finns en risk att du kan få njurproblem när du tar Biktarvy under en lång tid (se *Varningar och försiktighet*).

Detta läkemedel botar inte hiv-infektion. Medan du tar Biktarvy, kan du fortfarande utveckla infektioner eller andra sjukdomar som förknippas med hiv-infektion.

Barn och ungdomar

Ge inte detta läkemedel till barn under 2 år, eller som väger mindre än 14 kg oavsett ålder. Användningen av Biktarvy hos barn under 2 år, eller som väger mindre än 14 kg, har ännu inte studerats. För barn och ungdomar som väger 25 kg eller mer finns Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg filmdragerade tabletter tillgängliga.

Förlust av benmassa har rapporterats hos några barn i åldern 3 år till under 12 år som fick en av de aktiva substanserna (tenofoviralfenamid) som ingår i Biktarvy. Långvarig hälsoeffekt på skelett och framtida frakturrisks hos barn är ovissa. Läkaren övervakar barnets skeletthälsa vid behov.

Andra läkemedel och Biktarvy

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

Läkemedel som aldrig får tas med Biktarvy:

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

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

Tala med läkaren om du tar:

- **läkemedel som används för behandling av hiv och/eller hepatit B**, som innehåller:
 - adefovirdipivoxil, atazanavir, biktgravir, emtricitabin, lamivudin, tenofoviralfenamid eller tenofoviridisoproxil
- **antibiotika, används för behandling av bakterieinfektioner**, som innehåller:
 - azitromycin, klaritromycin, rifabutin eller rifapentin
- **antiepileptika**, används för behandling av epilepsi, t.ex:
 - karbamazepin, oxkarbazepin, fenobarbital eller fenytoin
- **immunsuppressiva**, används för att dämpa kroppens immunförsvar efter transplantation, som innehåller:
 - ciklosporin
- **magsårsläkande läkemedel**, innehållande:
 - sukralfat

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

Rådgör med läkare eller apotekspersonal om du tar:

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

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

- **Syraneutraliserande medel och kosttillskott innehållande aluminium och/eller magnesium:** du måste ta Biktarvy minst 2 timmar **före** syraneutraliserande medel eller kosttillskott som innehåller aluminium och/eller magnesium. Eller så kan du ta Biktarvy tillsammans med mat minst 2 timmar **efteråt**. Om du emellertid är gravid, se *Graviditet och amning*.
- **Järntillskott:** du måste ta Biktarvy minst 2 timmar **innan** järntillskott, eller så kan du ta dem när som helst tillsammans med mat. Om du emellertid är gravid, se *Graviditet och amning*.

Graviditet och amning

- Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.
- Tala genast om för läkare om du blir gravid och fråga om möjliga fördelar eller risker med din antiretrovirala behandling för dig och ditt barn.
- **Syraneutraliserande medel innehållande aluminium och/eller magnesium:** under din graviditet ska du ta Biktarvy minst 2 timmar **före** eller 6 timmar **efter** intag av syraneutraliserande medel, läkemedel eller kosttillskott som innehåller aluminium och/eller magnesium.
- **Kosttillskott eller läkemedel som innehåller kalcium och/eller järn:** under din graviditet ska du ta Biktarvy minst 2 timmar **före** eller 6 timmar **efter** intag av kosttillskott eller läkemedel som innehåller kalcium och/eller järn. Alternativt kan du ta dem när som helst tillsammans med mat.

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

Amma inte under behandling med Biktarvy. Detta på grund av att några av de aktiva substanserna i detta läkemedel passerar över i bröstmjolk. Amning rekommenderas inte för kvinnor som lever med

hiv eftersom hiv-infektion kan överföras till barnet via bröstmjölken. Om du ammar eller funderar på att börja amma ska du **diskutera detta med din läkare så snart som möjligt**.

Körförmåga och användning av maskiner

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

Biktarvy innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

3. Hur du tar Biktarvy

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

Det finns två styrkor av Biktarvy-tabletter. Din läkare ordinerar lämplig tablett för din ålder och vikt.

Rekommenderad dos är:

Barn i åldern 2 år och äldre och väger minst 14 kg men mindre än 25 kg: En tablett om dagen med eller utan mat (en 30 mg/120 mg/15 mg tablett).

På grund av den bittra smaken rekommenderas det att inte tugga eller krossa tablett. Om du har svårt att svälja tablett kan du dela den på mitten i två halvor. Ta båda halvorna ena efter den andra för att få hela dosen. Spara inte den delade tablett.

Skåran på tablett är endast till för att du ska kunna dela tablett om ditt barn har svårt att svälja den hel.

Multiförpackningen för 90 dagar innehåller tre 30-dagarsförpackningar.

→ Rådgör med läkare eller apotekspersonal om du tar:

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

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

Om du går på dialys, ta din dagliga dos av Biktarvy efter att dialysen har genomförts.

Om du har tagit för stor mängd av Biktarvy

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

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

Om du har glömt att ta Biktarvy

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

Om du missar en dos:

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

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

Sluta inte att ta Biktarvy

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

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

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

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

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

4. Eventuella biverkningar

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

Eventuella biverkningar: Kontakta omedelbart läkare

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

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

Vanliga biverkningar

(kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

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

Mindre vanliga biverkningar

(kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- lågt antal röda blodkroppar (*anemi*)
- kräkningar
- buksmärta
- matsmältningsbesvär vilket resulterar i obehag efter måltider (*dyspepsi*)
- gasbildning (*flatulens*)
- svullnad av ansikte, läppar, tunga eller hals (*angioödem*)
- klåda (*pruritus*)
- utslag
- nässelfeber (*urtikaria*)
- ledvärk (*artralgi*)
- självmordstankar och självmordsförsök (särskilt hos patienter som har haft depression eller psykiska hälsoproblem tidigare)
- ångest
- sömnstörningar

Blodprover kan också visa:

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

Sällsynta biverkningar

(kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer)

- Stevens-Johnsons syndrom (SJS) är ett allvarligt, livshotande tillstånd som vanligtvis börjar med influensaliknande symtom. Efter några dagar uppstår andra symtom som:
 - Smärtande röd- eller lilafärgad hud som ser brännskadad ut och flagnar
 - Blåsor på huden, munnen, näsan och könsorganen
 - Röda, smärtande, tårfyllda ögon

→ Om du får något av dessa symtom ska du omedelbart sluta ta läkemedlet och genast kontakta läkare.

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

Andra effekter som kan ses vid hiv-behandling

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

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

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

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

Rapportering av biverkningar

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

5. Hur Biktarvy ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

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

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

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

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

De aktiva substanserna är biktgravir, emtricitabin och tenofoviralfenamid. Varje Biktarvy-tablett innehåller biktgravirnatrium motsvarande 30 mg biktgravir, 120 mg emtricitabin och tenofoviralfenamidfumarat motsvarande 15 mg tenofoviralfenamid.

Övriga innehållsämnen är

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa (E460), kroskarmellosnatrium (E468), magnesiumstearat (E470b).

Filmdragering

Polyvinylalkohol (E203), titandioxid (E171), makrogol (E1521), talk (E553b), röd järnoxid (E172), svart järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg filmdragerade tabletter är rosa, kapselformade filmdragerade tabletter, präglade med "BVY" på ena sidan och en brytskåra på andra sidan av tabletten.

Tabletterna tillhandahålls i burk. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Biktarvy finns i burkar med 30 tabletter och i förpackningar bestående av 3 burkar, var och en med 30 tabletter. Burken innehåller ett torkmedel i form av kiselgel som måste förvaras i burken för att skydda tabletterna. Torkmedlet (kiselgel) finns i en separat dospåse eller behållare och ska inte sväljas.

Innehavare av godkännande för försäljning

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

Tillverkare

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

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

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Gilead Sciences GmbH
Tel: + 49 (0) 89 8998900

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denna bipacksedel ändrades senast

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

Bipacksedel: Information till användaren

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

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

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

Om Biktarvy har ordinerats till ditt barn ska du notera att all information i den här bipacksedeln är riktad till ditt barn (i det här fallet ska du läsa "ditt barn" istället för "du").

I denna bipacksedel finns information om följande:

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

1 Biktarvy är och vad det används för

Biktarvy innehåller tre aktiva substanser:

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

Biktarvy är en kombinationstablett för behandling av humant immunbristvirus-1-infektion (hiv-1) hos vuxna, ungdomar och barn i åldern 2 år och äldre som väger minst 14 kg.

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

2. Vad du behöver veta innan du tar Biktarvy

Ta inte Biktarvy

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

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

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du tar Biktarvy:

- **om du har leverproblem eller tidigare har haft leversjukdom, inklusive hepatit.** Patienter med leversjukdom inklusive kronisk hepatit B eller C, som behandlas med antiretroviral behandling, löper högre risk för svåra och potentiellt dödliga leverkomplikationer. Om du har en hepatit B-infektion kommer din läkare att noga överväga den bästa behandlingen för dig.
 - **om du har en hepatit B-infektion.** Leverproblem kan förvärras efter att du slutat ta Biktarvy.
- Sluta inte att ta Biktarvy om du har hepatit B. Tala med din läkare först. För ytterligare information, se avsnitt 3, *Sluta inte att ta Biktarvy*.
- **om du har haft njursjukdom eller om tester har visat att du har problem med njurarna.** Läkaren kan beställa blodprov för att kontrollera hur dina njurar fungerar vid start och under behandling med Biktarvy.

Under tiden du tar Biktarvy

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

- **tecken på inflammation eller infektion**
- **ledvärk, stelhet eller problem med skelettet**

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

Det finns en risk att du kan få njurproblem när du tar Biktarvy under en lång tid (se *Varningar och försiktighet*).

Detta läkemedel botar inte hiv-infektion. Medan du tar Biktarvy kan du fortfarande utveckla infektioner eller andra sjukdomar som förknippas med hiv-infektion.

Barn och ungdomar

Ge inte detta läkemedel till barn och ungdomar som väger mindre än 25 kg, oavsett ålder. För barn i åldern 2 år och äldre, som väger minst 14 kg men mindre än 25 kg, finns Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg filmdragerade tabletter tillgängliga. Användningen av Biktarvy hos barn under 2 år, eller som väger mindre än 14 kg, har ännu inte studerats.

Förlust av benmassa har rapporterats hos några barn i åldern 3 år till under 12 år som fick en av de aktiva substanserna (tenofoviralfenamid) som ingår i Biktarvy. Långvarig hälsoeffekt på skelett och framtida frakturrisks hos barn är ovissa. Läkaren övervakar barnets skeletthälsa, vid behov.

Andra läkemedel och Biktarvy

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

Läkemedel som aldrig får tas med Biktarvy:

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

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

Tala med läkaren om du tar:

- **läkemedel som används för behandling av hiv och/eller hepatit B**, som innehåller:
 - adefovirdipivoxil, atazanavir, biktgravir, emtricitabin, lamivudin, tenofoviralfenamid eller tenofoviridisoproxil
- **antibiotika, används för behandling av bakterieinfektioner**, som innehåller:
 - azitromycin, klaritromycin, rifabutin eller rifapentin
- **antiepileptika**, används för behandling av epilepsi, t.ex.:
 - karbamazepin, oxkarbazepin, fenobarbital eller fenytoin
- **immunsuppressiva**, används för att dämpa kroppens immunförsvar efter transplantation, som innehåller:
 - ciklosporin
- **magsårsläkande läkemedel**, innehållande:
 - sukralfat

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

Rådgör med läkare eller apotekspersonal om du tar:

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

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

- **Syranneutraliserande medel och kosttillskott innehållande aluminium och/eller magnesium:** Du måste ta Biktarvy minst 2 timmar före syranneutraliserande medel eller kosttillskott som innehåller aluminium och/eller magnesium. Eller så kan du ta Biktarvy tillsammans med mat minst 2 timmar efteråt. Om du emellertid är gravid, se *Graviditet och amning*.
- **Järntillskott:** Du måste ta Biktarvy minst 2 timmar innan järntillskott, eller så kan du ta dem när som helst tillsammans med mat. Om du emellertid är gravid, se *Graviditet och amning*.

Graviditet och amning

- Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.
- Tala genast om för läkare om du blir gravid och fråga om möjliga fördelar eller risker med din antiretrovirala behandling för dig och ditt barn.
- **Syranneutraliserande medel innehållande aluminium och/eller magnesium:** under din graviditet ska du ta Biktarvy minst 2 timmar **före** eller 6 timmar **efter** intag av syranneutraliserande medel, läkemedel eller kosttillskott som innehåller aluminium och/eller magnesium.
- **Kosttillskott eller läkemedel som innehåller kalcium och/eller järn:** under din graviditet ska du ta Biktarvy minst 2 timmar **före** eller 6 timmar **efter** intag av kosttillskott eller läkemedel som innehåller kalcium och/eller järn. Alternativt kan du ta dem när som helst tillsammans med mat.

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

Amma inte under behandling med Biktarvy. Detta på grund av att några av de aktiva substanserna i detta läkemedel passerar över i bröstmjölk. Amning rekommenderas inte för kvinnor som lever med

hiv eftersom hiv-infektion kan överföras till barnet via bröstmjölken. Om du ammar eller funderar på att börja amma ska du **diskutera detta med din läkare så snart som möjligt**.

Körförmåga och användning av maskiner

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

Biktarvy innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

3. Hur du tar Biktarvy

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

Det finns två styrkor av Biktarvy-tabletter. Din läkare ordinerar lämplig tablett för din ålder och vikt.

Rekommenderad dos är:

Vuxna, ungdomar och barn som väger minst 25 kg: En tablett dagligen, med eller utan mat (en 50 mg/200 mg/25 mg tablett).

På grund av den bittra smaken rekommenderas att inte tugga eller krossa tabletten.

Om du har svårt att svälja tabletten hel kan du dela den på mitten. Ta båda halvorna, den ena efter den andra för att få hela dosen. Spara inte den delade tabletten.

Blisterförpackningen med Biktarvy för 30 dagar innehåller fyra blisterstrips med 7 tabletter i varje och en blisterstrip med 2 tabletter. Som hjälp att komma ihåg att ta din medicin under 30 dagar är blistren med 7 tabletter märkta med veckodagarna och på blistren med 2 tabletter kan du skriva de aktuella veckodagarna. Multiförpackningen för 90 dagar innehåller tre 30-dagarsförpackningar.

→ Rådgör med läkare eller apotekspersonal om du tar:

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

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

Om du går på dialys, ta din dagliga dos av Biktarvy efter att dialysen har genomförts.

Om du har tagit för stor mängd av Biktarvy

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

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

Om du har glömt att ta Biktarvy

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

Om du missar en dos:

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

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

Sluta inte att ta Biktarvy

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

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

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

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

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

4. Eventuella biverkningar

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

Eventuella biverkningar: Kontakta omedelbart läkare

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

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

Vanliga biverkningar

(kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

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

Mindre vanliga biverkningar

(kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- lågt antal röda blodkroppar (*anemi*)
- kräkningar
- buksmärtor
- matsmältningsbesvär vilket resulterar i obehag efter måltider (*dyspepsi*)
- gasbildning (*flatulens*)
- svullnad av ansikte, läppar, tunga eller hals (*angioödem*)
- klåda (*pruritus*)
- utslag
- nässelfeber (*urtikaria*)
- ledvärk (*artralgi*)
- självmordstankar och självmordsförsök (särskilt hos patienter som har haft depression eller psykiska hälsoproblem tidigare)
- ångest
- sömnstörningar

Blodprover kan också visa:

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

Sällsynta biverkningar

(kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer)

- Stevens-Johnsons syndrom (SJS) är ett allvarligt, livshotande tillstånd som vanligtvis börjar med influensaliknande symtom. Efter några dagar uppstår andra symtom som:
 - Smärtande röd- eller lilafärgad hud som ser brännskadad ut och flagnar
 - Blåsor på huden, munnen, näsan och könsorganen
 - Röda, smärtande, tårfyllda ögon

→ Om du får något av dessa symtom ska du omedelbart sluta ta läkemedlet och genast kontakta läkare.

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

Andra effekter som kan ses vid hiv-behandling

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

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

- rörelsesvärigheter

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

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

Rapportering av biverkningar

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

5. Hur Biktarvy ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

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

Burk

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

Blister

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Används inte om folien över blisterkartan är trasig eller punkterad.

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

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

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

Övriga innehållsämnen är

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa (E460), kroskarmellosnatrium (E468), magnesiumstearat (E470b).

Filmdragering

Polyvinylalkohol (E203), titandioxid (E171), makrogol (E1521), talk (E553b), röd järnoxid (E172), svart järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg filmdragerade tabletter är lilabruna, kapselformade, filmdragerade tabletter, präglade på ena sidan med "GSI" och på andra sidan med "9883".

Tabletterna kan antingen tillhandahållas i en burk eller i en blisterförpackning. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Burk

Biktarvy finns i burkar med 30 tabletter och i förpackningar bestående av 3 burkar, var och en med 30 tabletter. Varje burk innehåller torkmedel i form av kiselgel som måste förvaras i burken för att skydda tabletterna. Torkmedlet (kiselgel) finns i en separat dospåse eller behållare och ska inte sväljas.

Blister

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg tabletter finns också i blisterförpackningar med 30 tabletter och i multiförpackningar som består av 3 kartonger, vardera innehållande 30 tabletter. Varje enskild förpackning innehåller 4 st blisterkartor med 7 tabletter och 1 st blisterkarta med 2 tabletter. Varje blisterbubbla innehåller torkmedel som inte ska avlägsnas eller sväljas.

Innehavare av godkännande för försäljning

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

Tillverkare

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

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

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium 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

Frankrike

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

Hrvatska

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

Irland

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

Storbritannien (Nordirland)

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

Denna bipacksedel ändrades senast .

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