

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg filmomhulde tabletten  
Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg filmomhulde tabletten

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

### Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat bictegravir, overeenkomend met 30 mg bictegravir, 120 mg emtricitabine en tenofovirafenamidedifumaraat, overeenkomend met 15 mg tenofovirafenamide.

### Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat bictegravir, overeenkomend met 50 mg bictegravir, 200 mg emtricitabine en tenofovirafenamidedifumaraat, overeenkomend met 25 mg tenofovirafenamide.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tablet (tablet).

### Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg filmomhulde tabletten

Een roze, capsulevormige, filmomhulde tablet met aan de ene kant van de tablet “BVY” gegraveerd en een breukstreep aan de andere kant van de tablet. Elke tablet is ongeveer 14 mm × 6 mm. De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

### Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg filmomhulde tabletten

Een paars-bruine, capsulevormige, filmomhulde tablet met aan de ene kant van de tablet “GSI” en aan de andere kant van de tablet “9883” gegraveerd. Elke tablet is ongeveer 15 mm × 8 mm.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Biktarvy is geïndiceerd voor de behandeling van infectie met het humaan immunodeficiëntievirus-1 (hiv-1) bij volwassenen en pediatrische patiënten van ten minste 2 jaar oud en een gewicht van ten minste 14 kg zonder huidige of eerdere aanwijzingen van virale resistentie tegen de klasse van integraseremmers, emtricitabine of tenofovir (zie rubriek 5.1).

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

De therapie moet worden gestart door een arts met ervaring in de behandeling van hiv-infecties.

#### Dosering

*Pediatrische patiënten van ten minste 2 jaar oud en met een gewicht van ten minste 14 kg tot minder dan 25 kg*

Eén 30 mg/120 mg/15 mg tablet, eenmaal daags in te nemen.

*Volwassenen en pediatrische patiënten met een gewicht van ten minste 25 kg*  
Eén 50 mg/200 mg/25 mg tablet, eenmaal daags in te nemen.

#### *Gemiste doses*

Wanneer de patiënt een dosis Biktarvy heeft overgeslagen en dit binnen 18 uur na het gebruikelijke tijdstip van innemen bemerkt, moet de patiënt Biktarvy zo snel mogelijk innemen en doorgaan met het normale doseringsschema. Wanneer een patiënt een dosis Biktarvy heeft overgeslagen en dit later dan 18 uur na het gebruikelijke tijdstip van innemen bemerkt, mag de patiënt de overgeslagen dosis niet meer innemen en moet hij/zij gewoon doorgaan met het gebruikelijke doseringsschema.

Wanneer de patiënt binnen 1 uur na het innemen van Biktarvy braakt, moet hij/zij een nieuwe tablet innemen. Wanneer de patiënt meer dan 1 uur na het innemen van Biktarvy braakt, hoeft hij/zij geen nieuwe dosis Biktarvy in te nemen vóór de normaal geplande dosis.

#### Speciale patiëntgroepen

##### *Ouderen*

Bij patiënten in de leeftijd  $\geq 65$  jaar is geen dosisaanpassing van Biktarvy noodzakelijk (zie rubriek 4.8 en 5.2).

##### *Leverfunctiestoornis*

Bij patiënten met een lichte (Child-Pugh-klasse A) of matige (Child-Pugh-klasse B) leverfunctiestoornis is geen dosisaanpassing van Biktarvy noodzakelijk. Biktarvy is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C); daarom wordt Biktarvy niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.4 en 5.2).

##### *Nierfunctiestoornis*

Bij patiënten met een gewicht van  $\geq 35$  kg en een geschatte creatinineklaring ( $\text{CrCl}$ )  $\geq 30$  ml/min is geen dosisaanpassing van Biktarvy noodzakelijk.

Bij volwassen patiënten met eindstadium nierziekte (geschatte creatinineklaring  $< 15$  ml/minuut) die chronische hemodialyse ondergaan, is geen dosisaanpassing van Biktarvy noodzakelijk. In het algemeen moet Biktarvy echter worden vermeden en alleen worden gebruikt bij deze patiënten als men denkt dat de potentiële voordelen opwegen tegen de potentiële risico's (zie rubriek 4.4 en 5.2). Biktarvy dient op dagen met hemodialyse te worden toegediend nadat de hemodialysebehandeling is voltooid.

Het instellen van de behandeling met Biktarvy moet worden vermeden bij patiënten met een geschatte creatinineklaring  $\geq 15$  ml/min en  $< 30$  ml/min of  $< 15$  ml/min die geen chronische hemodialyse krijgen, aangezien de veiligheid van Biktarvy bij deze populaties niet is vastgesteld (zie rubriek 5.2).

Er zijn geen gegevens beschikbaar om adviezen voor de dosis te geven bij patiënten met een gewicht van  $< 35$  kg en een nierfunctiestoornis of bij pediatrische patiënten jonger dan 18 jaar oud met eindstadium nierziekte.

##### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Biktarvy bij kinderen jonger dan 2 jaar oud of met een gewicht van minder dan 14 kg zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

#### Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Biktarvy kan met of zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

Vanwege de bittere smaak wordt aanbevolen niet op de filmomhulde tablet te kauwen of deze fijn te maken. Voor patiënten die de tablet niet heel kunnen inslikken, kan de tablet doormidden worden gebroken en kunnen beide helften na elkaar worden ingenomen, zodat de volledige dosis onmiddellijk wordt ingenomen.

### 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Gelijktijdige toediening met rifampicine en sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) (zie rubriek 4.5).

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

#### Patiënten met gelijktijdige infectie met hiv en het hepatitis B- of C-virus

Patiënten met chronische hepatitis B of C die antiretrovirale therapie krijgen, lopen een verhoogd risico op ernstige en potentieel fatale leverbijwerkingen.

Er zijn beperkte gegevens over de veiligheid en werkzaamheid van Biktarvy bij patiënten met gelijktijdige infectie met hiv-1 en het hepatitis C-virus (HCV).

Biktarvy bevat tenofoviralafenamide, dat werkzaam is tegen hepatitis B-virus (HBV).

Stoppen van de behandeling met Biktarvy bij patiënten met gelijktijdige infectie met hiv en HBV kan gepaard gaan met ernstige acute exacerbaties van hepatitis. Patiënten met gelijktijdige infectie met hiv en HBV die stoppen met de behandeling met Biktarvy dienen gedurende ten minste enige maanden na het stoppen van de behandeling zowel door middel van klinisch vervolgonderzoek als door laboratoriumonderzoek nauwlettend gecontroleerd te worden.

#### Leverziekte

De veiligheid en werkzaamheid van Biktarvy bij patiënten met een significante onderliggende leveraandoening zijn niet vastgesteld.

Patiënten met een reeds bestaande leverdisfunctie, waaronder chronische actieve hepatitis, vertonen vaker leverfunctie-afwijkingen tijdens antiretrovirale combinatietherapie (CART, *combination antiretroviral therapy*) en dienen conform de standaardprocedures gecontroleerd te worden. Als zich bij dergelijke patiënten aanwijzingen voordoen van een verslechtering van de leverziekte, moet onderbreking of stopzetting van de behandeling worden overwogen.

#### Gewicht en metabole parameters

Een gewichtstoename en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen tijdens antiretrovirale behandeling optreden. Zulke veranderingen kunnen gedeeltelijk samenhangen met het onder controle brengen van de ziekte en de levensstijl. Voor lipiden is er in sommige gevallen bewijs voor een effect van de behandeling, terwijl er voor gewichtstoename geen sterk bewijs is dat het aan een specifieke behandeling gerelateerd is. Voor het controleren van de serumlipiden en bloedglucose wordt verwezen naar de vastgestelde hiv-behandelrichtlijnen. Lipidestoornissen moeten worden behandeld waar dat klinisch aangewezen is.

#### Mitochondriale disfunctie na blootstelling *in utero*

Nucleos(t)ideanalogen kunnen een effect hebben op de mitochondriale functie in variabele gradaties, hetgeen het meest uitgesproken is met stavudine, didanosine en zidovudine. Bij hiv-negatieve zuigelingen die *in utero* en/of postnataal werden blootgesteld aan nucleosideanalogen, werd mitochondriale disfunctie gerapporteerd; deze betroffen voornamelijk behandeling met schema's die zidovudine bevatten. De belangrijkste gerapporteerde bijwerkingen zijn hematologische aandoeningen (anemie, neutropenie) en metabole stoornissen (hyperlactatemie, hyperlipasemie). Deze bijwerkingen waren vaak van voorbijgaande aard. Laat intredende neurologische afwijkingen werden in zeldzame gevallen gerapporteerd (hypertonie, convulsie, abnormaal gedrag). Of dergelijke neurologische afwijkingen voorbijgaand of blijvend zijn, is momenteel niet bekend. Met deze bevindingen moet

rekening worden gehouden bij kinderen die *in utero* werden blootgesteld aan nucleos(t)ideanalogen en die ernstige klinische bevindingen van onbekende etiologie vertonen, met name neurologische bevindingen. Deze bevindingen hebben geen invloed op de huidige nationale aanbevelingen voor het gebruik van antiretrovirale therapie bij zwangere vrouwen ter voorkoming van verticale overdracht van hiv.

### Immuunreactiveringssyndroom

Bij met hiv geïnfecteerde patiënten die op het moment dat CART wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische pathogenen voordoen die tot ernstige klinische manifestaties of verergering van de symptomen kan leiden. Dergelijke reacties zijn doorgaans in de eerste weken of maanden na het starten van CART gezien. Relevante voorbeelden zijn onder andere door cytomegalovirus veroorzaakte retinitis, gegeneraliseerde en/of focale mycobacteriële infecties en door *Pneumocystis jirovecii* veroorzaakte pneumonie. Alle symptomen van de ontsteking moeten worden beoordeeld en zo nodig dient een behandeling te worden ingesteld.

Auto-immuunaandoeningen (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) zijn ook gemeld in het kader van immuunreactivering; de gerapporteerde tijd tot het eerste optreden is echter erg variabel, en deze voorvallen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden.

### Opportunistische infecties

Patiënten moeten geïnformeerd worden dat Biktarvy of welke andere antiretrovirale therapie de hiv-infectie niet geneest en dat zij nog altijd opportunistische infecties en andere complicaties van hiv-infectie kunnen ontwikkelen. Patiënten moeten derhalve onder nauwlettende klinische observatie blijven van artsen met ervaring in de behandeling van patiënten met hiv-geassocieerde aandoeningen.

### Osteonecrose

Hoewel men aanneemt dat bij de etiologie vele factoren een rol spelen (waaronder gebruik van corticosteroïden, alcoholgebruik, ernstige immunosuppressie, hoge *Body Mass Index*), zijn gevallen van osteonecrose vooral gemeld bij patiënten met voortgeschreden hiv-infectie en/of langdurige blootstelling aan CART. Patiënten moet worden aanbevolen om een arts te raadplegen wanneer hun gewrichten pijnlijk zijn of stijf worden of wanneer zij moeilijk kunnen bewegen.

### Nefrotoxiciteit

Postmarketinggevallen van een nierfunctiestoornis, waaronder acuut nierfalen en proximale renale tubulopathie, zijn gemeld voor producten die tenofoviralfenamide bevatten. Een potentieel risico op nefrotoxiciteit als gevolg van chronische blootstelling aan lage tenofovirconcentraties vanwege dosering met tenofoviralfenamide kan niet worden uitgesloten (zie rubriek 5.3).

Het wordt aanbevolen dat de nierfunctie voorafgaand aan of bij aanvang van de behandeling met Biktarvy bij alle patiënten wordt beoordeeld en dat die ook tijdens de behandeling, indien klinisch relevant, bij alle patiënten wordt gecontroleerd. Bij patiënten die een klinisch significante vermindering van de nierfunctie krijgen of aanwijzingen voor proximale renale tubulopathie moet stopzetting van Biktarvy worden overwogen.

### Patiënten met eindstadium nierziekte die chronische hemodialyse ondergaan

Biktarvy moet in het algemeen worden vermeden, maar kan worden gebruikt bij volwassenen met eindstadium nierziekte (geschatte CrCl < 15 ml/min) die chronische hemodialyse ondergaan als de potentiële voordelen opwegen tegen de potentiële risico's (zie rubriek 4.2). In een onderzoek van emtricitabine + tenofoviralfenamide in combinatie met elvitegravir + cobicistat als een tablet met vaste-dosiscombinatie (E/C/F/TAF) bij met hiv-1 geïnfecteerde volwassenen met eindstadium nierziekte (geschatte CrCl < 15 ml/min) die chronische hemodialyse ondergaan, bleef de

werkzaamheid gedurende 96 weken behouden, maar de blootstelling aan emtricitabine was aanzienlijk hoger dan bij patiënten met een normale nierfunctie. De werkzaamheid bleef ook behouden in de verlengingsfase van het onderzoek waarin 10 patiënten voor 48 weken overschakelden op Biktarvy. Hoewel er geen aanvullende bijwerkingen werden geconstateerd, blijven de consequenties van verhoogde blootstelling aan emtricitabine onzeker (zie rubriek 4.8 en 5.2).

#### Gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen of supplementen

Biktarvy mag in nuchtere toestand niet gelijktijdig worden toegediend met antacida, orale geneesmiddelen of supplementen die magnesium, aluminium of ijzer bevatten. Biktarvy moet minstens 2 uur voor, of met voedsel 2 uur na, antacida, orale geneesmiddelen of supplementen die magnesium en/of aluminium bevatten, worden toegediend. Biktarvy moet minstens 2 uur voor ijzersupplementen of op welk tijdstip dan ook gelijktijdig met voedsel worden toegediend (zie rubriek 4.5).

Bij zwangere patiënten worden doseringsaanpassingen aanbevolen voor gelijktijdige toediening van antacida, orale geneesmiddelen of supplementen die meerwaardige kationen bevatten (zie rubriek 4.5).

Sommige geneesmiddelen worden niet aanbevolen voor gelijktijdige toediening met Biktarvy: atazanavir, carbamazepine, ciclosporine (i.v. of oraal gebruik), oxcarbazepine, fenobarbital, fenytoïne, rifabutine, rifapentine of sucralfaat.

Biktarvy mag niet gelijktijdig worden toegediend met andere antiretrovirale geneesmiddelen.

#### Pediatrische patiënten

Bij patiënten in de leeftijd van 3 tot < 12 jaar die gedurende 48 weken (zie rubriek 4.8) producten kregen die tenofoviralafenamide bevatten, zijn verminderingen in botmineraaldichtheid ( $BMD \geq 4\%$ ) van de wervelkolom en het totale lichaam zonder hoofd (TBLH, *total-body-less-head*) gemeld. De langetermijneffecten van veranderingen in de BMD op het groeiende bot, waaronder het risico op fractuur, zijn onzeker. Een multidisciplinaire aanpak wordt aanbevolen om een beslissing te maken over de gepaste controle tijdens de behandeling.

#### Hulpstoffen

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Biktarvy mag niet gelijktijdig worden toegediend met geneesmiddelen die tenofoviralafenamide, tenofovirdisoproxil, lamivudine of adefovirdipivoxil bevatten, die gebruikt worden voor de behandeling van een HBV-infectie.

#### Bictegravir

Bictegravir is een substraat voor CYP3A en UGT1A1. Gelijktijdige toediening van bictegravir en geneesmiddelen die zowel CYP3A als UGT1A1 sterk induceren, zoals rifampicine of sint-janskruid, kan de plasmaconcentraties van bictegravir aanzienlijk verlagen. Dit kan leiden tot een verminderd therapeutisch effect van Biktarvy en de ontwikkeling van resistentie. Daarom is gelijktijdige toediening gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Gelijktijdige toediening van bictegravir met geneesmiddelen die zowel CYP3A als UGT1A1 sterk remmen, zoals atazanavir, kan de plasmaconcentraties van bictegravir aanzienlijk verhogen. Daarom wordt gelijktijdige toediening niet aanbevolen.

Bictegravir is een substraat voor zowel P-glycoproteïne (P-gp) als borstkankerresistentie-eiwit (BCRP, *breast cancer resistance protein*). De klinische relevantie van dit kenmerk is niet bepaald. Daarom wordt voorzichtigheid aanbevolen als bictegravir wordt gecombineerd met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze P-gp en/of BCRP remmen (bijv. macroliden, ciclosporine, verapamil, dronedaron, glecaprevir/pibrentasvir) (zie ook tabel hieronder).

Bictegravir remt het organisch kationtransporteewit 2 (OCT2) en ‘*multidrug and toxin extrusion transporter 1*’ (MATE1) *in vitro*. Gelijktijdige toediening van Biktarvy met het OCT2- en MATE1-substraat metformine leidde niet tot een klinisch significante toename van de blootstelling aan metformine. Biktarvy kan gelijktijdig worden toegediend met substraten van OCT2 en MATE1.

Bictegravir is noch een remmer, noch een inductor van CYP *in vivo*.

### Emtricitabine

Uit *in-vitro*-onderzoek en klinisch farmacokinetisch onderzoek naar geneesmiddeleninteracties is gebleken dat het potentieel voor CYP-gemedieerde interacties tussen emtricitabine en andere geneesmiddelen laag is. Gelijktijdige toediening van emtricitabine met geneesmiddelen die worden geëlimineerd door actieve tubulaire secretie, kan de concentraties van emtricitabine en/of het gelijktijdig toegediende geneesmiddel verhogen. Geneesmiddelen die de nierfunctie verminderen, kunnen de concentraties van emtricitabine verhogen.

### Tenofoviralfenamide

Tenofoviralfenamide wordt getransporteerd door P-gp en BCRP. Gelijktijdige toediening van Biktarvy met geneesmiddelen die een sterke invloed hebben op de P-gp- en BCRP-activiteit, kan leiden tot veranderingen in de absorptie van tenofoviralfenamide. Geneesmiddelen die de P-gp-activiteit induceren (bijv. rifabutine, carbamazepine, fenobarbital) zullen naar verwachting de absorptie van tenofoviralfenamide verlagen. Dit leidt tot een verlaagde plasmaconcentratie van tenofoviralfenamide, wat weer kan leiden tot verminderd therapeutisch effect van Biktarvy en de ontwikkeling van resistentie. Gelijktijdige toediening van Biktarvy met andere geneesmiddelen die P-gp en BCRP remmen, kan de absorptie en plasmaconcentratie van tenofoviralfenamide verhogen.

Tenofoviralfenamide is *in vivo* geen remmer of inductor van CYP3A.

### Andere interacties

Interacties tussen Biktarvy of de afzonderlijke componenten ervan en gelijktijdig toegediende geneesmiddelen staan vermeld in onderstaande tabel 1 (een stijging wordt aangegeven als “↑”, een daling als “↓”, geen verandering als “↔”; alle geen-effectgrenswaarden zijn 70%-143%).

**Tabel 1: Interacties tussen Biktarvy of de afzonderlijke componenten ervan en andere geneesmiddelen**

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden/mogelijk mechanisme van de interactie	Effecten op concentraties geneesmiddel. Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met Biktarvy
<b>KRUIDENGEEESMIDDELEN</b>		
Sint-janskruid ( <i>Hypericum perforatum</i> )  (inductie van CYP3A, UGT1A1 en P-gp)	Interacties met componenten van Biktarvy zijn niet onderzocht. Gelijktijdige toediening kan de plasmaconcentraties van bictegravir en tenofoviralfenamide verlagen.	Gelijktijdige toediening met sint-janskruid is gecontra-indiceerd vanwege het effect van sint-janskruid op de bictegravir-component van Biktarvy.

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden/mogelijk mechanisme van de interactie	Effecten op concentraties geneesmiddel. Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met Biktarvy
<b>ANTI-INFECTIVA</b>		
<b>Antimycobacteriële middelen</b>		
Rifampicine (600 mg eenmaal daags), bicteggravir <sup>1</sup>  (inductie van CYP3A, UGT1A1 en P-gp)	Bicteggravir: AUC: ↓ 75% C <sub>max</sub> : ↓ 28%  Interactie met tenofoviralfenamide niet onderzocht. Gelijktijdige toediening van rifampicine kan de plasmaconcentraties van tenofoviralfenamide verlagen.	Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd vanwege het effect van rifampicine op de bicteggravir-component van Biktarvy.
Rifabutine (300 mg eenmaal daags), bicteggravir <sup>1</sup>  (inductie van CYP3A en P-gp)	Bicteggravir: AUC: ↓ 38% C <sub>min</sub> : ↓ 56% C <sub>max</sub> : ↓ 20%  Interactie met tenofoviralfenamide niet onderzocht. Gelijktijdige toediening van rifabutine kan de plasmaconcentraties van tenofoviralfenamide verlagen.	Gelijktijdige toediening wordt niet aanbevolen wegens de verwachte verlaging van de concentratie van tenofoviralfenamide.
Rifapentine  (inductie van CYP3A en P-gp)	Interacties met componenten van Biktarvy zijn niet onderzocht. Gelijktijdige toediening van rifapentine kan de plasmaconcentraties van bicteggravir en tenofoviralfenamide verlagen.	Gelijktijdige toediening wordt niet aanbevolen.
<b>Antivirale middelen tegen hiv-1</b>		
Atazanavir (300 mg eenmaal daags), cobicistat (150 mg eenmaal daags), bicteggravir <sup>1</sup>  (remming van CYP3A, UGT1A1 en P-gp/BCRP)	Bicteggravir: AUC: ↑ 306% C <sub>max</sub> : ↔	Gelijktijdige toediening wordt niet aanbevolen.
Atazanavir (400 mg eenmaal daags), bicteggravir <sup>1</sup>  (remming van CYP3A en UGT1A1)	Bicteggravir: AUC: ↑ 315% C <sub>max</sub> : ↔	



Geneesmiddel naar therapeutische gebieden/mogelijk mechanisme van de interactie	Effecten op concentraties geneesmiddel. Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met Biktarvy
<b>Antivirale middelen tegen hepatitis C-virus</b>		
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg eenmaal daags), bictegravir/emtricitabine/tenofovir-alafenamide <sup>2</sup>	<p>Bictegravir: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir-alafenamide: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Ledipasvir: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Sofosbuvir-metaboliet GS-331007: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p>	Gelijktijdige toediening geeft geen aanleiding tot dosisaanpassing.

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden/mogelijk mechanisme van de interactie	Effecten op concentraties geneesmiddel. Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met Biktarvy
<p>Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 + 100 mg<sup>3</sup> eenmaal daags), bictegravir/emtricitabine/tenofovir-alafenamide</p> <p>(remming van P-gp/BCRP)</p>	<p>Bictegravir: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviralafenamide: AUC: ↑ 57% C<sub>max</sub>: ↑ 28%</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Sofosbuvir-metaboliet GS-331007: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Voxilaprevir: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p>	<p>Gelijktijdige toediening geeft geen aanleiding tot dosisaanpassing.</p>
<p><b>Antimycotica</b></p>		
<p>Voriconazol (300 mg tweemaal daags), bictegravir<sup>1</sup></p> <p>(remming van CYP3A)</p>	<p>Bictegravir: AUC: ↑ 61% C<sub>max</sub>: ↔</p>	
<p>Itraconazol Posaconazol</p> <p>(remming van P-gp/BCRP)</p>	<p>Interacties met componenten van Biktarvy zijn niet onderzocht. Bij gelijktijdige toediening van itraconazol of posaconazol kunnen de plasmaconcentraties van bictegravir stijgen.</p>	<p>Gelijktijdige toediening geeft geen aanleiding tot dosisaanpassing.</p>
<p><b>Macroliden</b></p>		
<p>Azitromycine Clarithromycine</p> <p>(remming van P-gp)</p>	<p>Interactie niet onderzocht. Bij gelijktijdige toediening van azitromycine of claritromycine kunnen de plasmaconcentraties van bictegravir stijgen.</p>	<p>Voorzichtigheid wordt aanbevolen vanwege het potentiële effect van deze geneesmiddelen op de bictegravir-component van Biktarvy.</p>

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden/mogelijk mechanisme van de interactie	Effecten op concentraties geneesmiddel. Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met Biktarvy
<b>ANTICONVULSIVA</b>		
Carbamazepine (getitreerd van 100 mg tot 300 mg tweemaal daags), emtricitabine/tenofoviralfenamide <sup>4</sup>  (inductie van CYP3A, UGT1A1 en P-gp)	Tenofoviralfenamide: AUC: ↓ 54% C <sub>max</sub> : ↓ 57%  Interactie met bictegravir niet onderzocht. Gelijktijdige toediening van carbamazepine kan de plasmaconcentraties van bictegravir verlagen.	Gelijktijdige toediening wordt niet aanbevolen.
Oxcarbazepine Fenobarbital Fenytoïne  (inductie van CYP3A, UGT1A1 en P-gp)	Interacties met componenten van Biktarvy zijn niet onderzocht. Gelijktijdige toediening van oxcarbazepine, fenobarbital of fenytoïne kan de plasmaconcentraties van bictegravir en tenofoviralfenamide verlagen.	Gelijktijdige toediening wordt niet aanbevolen.
<b>ANTACIDA, SUPPLEMENTEN EN GEBUFFERDE GENEESMIDDELEN</b>		
Magnesium/aluminium-bevattende antacidumsuspensie (enkelvoudige dosis van 20 ml <sup>5</sup> ), bictegravir  (chelatie met meerwaardige kationen)	Bictegravir (antacidumsuspensie 2 uur eerder, nuchter): AUC: ↓ 52% C <sub>max</sub> : ↓ 58%  Bictegravir (antacidumsuspensie na 2 uur, nuchter): AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Bictegravir (gelijktijdige toediening, nuchter): AUC: ↓ 79% C <sub>max</sub> : ↓ 80%  Bictegravir (gelijktijdige toediening, met voedsel): AUC: ↓ 47% C <sub>max</sub> : ↓ 49%	<i>Voor niet-zwangere patiënten:</i> Biktarvy mag niet gelijktijdig worden ingenomen met antacida of supplementen die magnesium en/of aluminium bevatten, wegens de verwachte aanzienlijke daling van de blootstelling aan bictegravir (zie rubriek 4.4).  Biktarvy moet minstens 2 uur voor, of met voedsel 2 uur na antacida of supplementen die magnesium en/of aluminium bevatten, worden toegediend.  <i>Voor zwangere patiënten:</i> Biktarvy moet ongeacht de inname van voedsel minstens 2 uur voor of 6 uur na het innemen van antacida of supplementen die aluminium en/of magnesium bevatten, worden toegediend.
Ferrofumaraat (enkelvoudige dosis van 324 mg), bictegravir  (chelatie met meerwaardige kationen)	Bictegravir (gelijktijdige toediening, nuchter): AUC: ↓ 63% C <sub>max</sub> : ↓ 71%  Bictegravir (gelijktijdige toediening, met voedsel): AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 25%	<i>Voor niet-zwangere patiënten:</i> Biktarvy moet minstens 2 uur voor orale geneesmiddelen of supplementen die ijzer bevatten, of op welk tijdstip dan ook gelijktijdig met voedsel worden toegediend.  <i>Voor zwangere patiënten:</i> Biktarvy moet minstens 2 uur voor, of 6 uur na het innemen van orale geneesmiddelen of supplementen die ijzer bevatten, worden toegediend. Als alternatief kunnen Biktarvy en orale geneesmiddelen of supplementen die ijzer bevatten, op welk tijdstip dan ook samen met voedsel worden ingenomen.

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden/mogelijk mechanisme van de interactie	Effecten op concentraties geneesmiddel. Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met Biktarvy
Calciumcarbonaat (enkelvoudige dosis van 1.200 mg), bicteggravir  (chelatie met meerwaardige kationen)	Bicteggravir (gelijktijdige toediening, nuchter): AUC: ↓ 33% C <sub>max</sub> : ↓ 42%  Bicteggravir (gelijktijdige toediening, met voedsel): AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	<i>Voor niet-zwangere patiënten:</i> Biktarvy en calciumbevattende orale geneesmiddelen of supplementen kunnen samen worden genomen, ongeacht de inname van voedsel.  <i>Voor zwangere patiënten:</i> Biktarvy moet minstens 2 uur voor, of 6 uur na het innemen van orale geneesmiddelen of supplementen die calcium bevatten, worden toegediend. Als alternatief kunnen Biktarvy en orale geneesmiddelen of supplementen die calcium bevatten, op welk tijdstip dan ook samen met voedsel worden ingenomen.
Sucralfaat  (chelatie met meerwaardige kationen)	Interacties met componenten van Biktarvy zijn niet onderzocht. Gelijktijdige toediening kan de plasmaconcentraties van bicteggravir verlagen.	Gelijktijdige toediening wordt niet aanbevolen.
<b>ANTIDEPRESSIVA</b>		
Sertraline (enkelvoudige dosis van 50 mg), tenofovirafenamide <sup>6</sup>	Tenofovirafenamide: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Sertraline: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Er wordt geen interactie met bicteggravir en emtricitabine verwacht.	Gelijktijdige toediening geeft geen aanleiding tot dosisaanpassing.
<b>IMMUNOSUPPRESSIVA</b>		
Ciclosporine (i.v. of oraal gebruik)  (remming van P-gp)	Interacties met componenten van Biktarvy zijn niet onderzocht. Gelijktijdige toediening van ciclosporine (i.v. of oraal gebruik) verhoogt naar verwachting de plasmaconcentraties van zowel bicteggravir als tenofovirafenamide.	Gelijktijdige toediening van ciclosporine (i.v. of oraal gebruik) wordt niet aanbevolen. Als de combinatie noodzakelijk is, wordt klinische en biologische monitoring, met name van de nierfunctie, aanbevolen.

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden/mogelijk mechanisme van de interactie	Effecten op concentraties geneesmiddel. Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met Biktarvy
<b>ORALE ANTIDIABETICA</b>		
Metformine (500 mg tweemaal daags), bictegravir/emtricitabine/tenofovir-alafenamide  (remming van OCT2/MATE1)	Metformine: AUC: ↑ 39% C <sub>min</sub> : ↑ 36% C <sub>max</sub> : ↔	Bij gelijktijdige toediening is geen dosisaanpassing vereist bij patiënten met een normale nierfunctie.  Bij patiënten met matige nierfunctiestoornis dient nauwlettende monitoring te worden overwogen bij het starten van gelijktijdige toediening van bictegravir met metformine, wegens het verhoogde risico op lactaatacidose bij deze patiënten. Indien vereist dient een dosisaanpassing van metformine te worden overwogen.
<b>ORALE ANTICONCEPTIVA</b>		
Norgestimaat (0,180/0,215/0,250 mg eenmaal daags)/ ethinylestradiol (0,025 mg eenmaal daags)/ bictegravir <sup>1</sup>	Norelgestromine: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Gelijktijdige toediening geeft geen aanleiding tot dosisaanpassing.
Norgestimaat (0,180/0,215/0,250 mg eenmaal daags), ethinylestradiol (0,025 mg eenmaal daags), emtricitabine/tenofovir-alafenamide <sup>4</sup>	Norgestrel: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Ethinylestradiol: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	
<b>SEDATIVA/HYPNOTICA</b>		
Midazolam (2 mg, orale stroop, eenmalige dosis), bictegravir/emtricitabine/tenofovir-alafenamide	Midazolam: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Gelijktijdige toediening geeft geen aanleiding tot dosisaanpassing.

1 Dit onderzoek werd uitgevoerd met bictegravir in een eenmalige dosis van 75 mg.

2 Dit onderzoek werd uitgevoerd met eenmaal daags bictegravir/emtricitabine/tenofoviralafenamide 75/200/25 mg.

3 Onderzoek uitgevoerd met extra voxilaprevir 100 mg om blootstellingen aan voxilaprevir te bereiken die bij met HCV geïnfecteerde patiënten worden verwacht.

4 Dit onderzoek werd uitgevoerd met eenmaal daags emtricitabine/tenofoviralafenamide (200/25 mg).

5 Maximale sterkte van antacidum bevatte 80 mg aluminiumhydroxide, 80 mg magnesiumhydroxide en 8 mg simeticon per ml.

6 Dit onderzoek werd uitgevoerd met eenmaal daags elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofoviralafenamide 150/150/200/10 mg.

Op basis van onderzoek naar geneesmiddeleninteracties dat is uitgevoerd met Biktarvy of de componenten van Biktarvy worden er geen klinisch significante geneesmiddeleninteracties verwacht met: amlodipine, atorvastatine, buprenorfine, drospirenon, famciclovir, famotidine, methadon, fluticason, naloxon, norbuprenorfine, omeprazol of rosuvastatine.

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

##### Zwangerschap

Een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (meer dan 1.000 blootgestelde uitkomsten) duidt erop dat emtricitabine of tenofoviralafenamide niet misvormend of foetaal/neonataal toxisch is.

Een matige hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (300 tot 1.000 zwangerschapsuitkomsten) duidt erop dat bictegravir niet misvormend of foetaal/neonataal toxisch is.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten van emtricitabine wat betreft vruchtbaarheidsparameters, de zwangerschap, ontwikkeling van de foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling. Uit dieronderzoek met bictegravir en tenofoviralfenamide, afzonderlijk toegediend, zijn geen schadelijke effecten op de vruchtbaarheidsparameters, de zwangerschap of de ontwikkeling van de foetus gebleken (zie rubriek 5.3).

In een onderzoek bij zwangere vrouwen die Biktarvy kregen, waren de blootstellingen aan bictegravir, emtricitabine en tenofoviralfenamide lager tijdens de zwangerschap (zie rubriek 5.2).

Daarom mag Biktarvy tijdens de zwangerschap worden gebruikt als het potentiële voordeel opweegt tegen het potentiële risico voor de foetus. Daarnaast dient de virale belasting des te nauwlettender te worden gecontroleerd in overeenstemming met vastgestelde behandelrichtlijnen.

### Borstvoeding

Het is niet bekend of bictegravir of tenofoviralfenamide in de moedermelk wordt uitgescheiden. Emtricitabine wordt uitgescheiden in de moedermelk. In dieronderzoek werd bictegravir gedetecteerd in het plasma van rattenjongen die gezoogd werden, waarschijnlijk als gevolg van de aanwezigheid van bictegravir in de melk, zonder effecten op de jongen die gezoogd werden. Dieronderzoek heeft aangetoond dat tenofovir in de melk wordt uitgescheiden.

Er is onvoldoende informatie over de effecten van alle componenten van Biktarvy op pasgeborenen/baby's. Daarom mag Biktarvy niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Om overdracht van hiv naar de baby te voorkomen wordt aanbevolen dat vrouwen met hiv hun baby geen borstvoeding geven.

### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van Biktarvy op de vruchtbaarheid bij de mens. Dieronderzoek wijst niet op effecten van bictegravir, emtricitabine of tenofoviralfenamide op de paring of de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

## **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Biktarvy kan een geringe invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten dienen ingelicht te worden over het feit dat er melding is gemaakt van duizeligheid tijdens behandeling met de componenten van Biktarvy (zie rubriek 4.8).

## **4.8 Bijwerkingen**

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In klinische onderzoeken van niet eerder behandelde patiënten die Biktarvy kregen, waren de meest gemelde bijwerkingen in de dubbelblinde fase (week 144) hoofdpijn (5%), diarree (5%) en misselijkheid (4%).

### Lijst van de bijwerkingen in tabelvorm

De beoordeling van bijwerkingen is gebaseerd op veiligheidsgegevens uit alle fase 2- en 3-onderzoeken met Biktarvy en uit postmarketingervaring. De bijwerkingen in tabel 2 zijn vermeld per systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequentie wordt als volgt gedefinieerd: vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) en zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ).

**Tabel 2: Lijst van de bijwerkingen in tabelvorm<sup>1</sup>**

<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerking</b>
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	
Soms:	anemie <sup>2</sup>
<i>Psychische stoornissen</i>	
Vaak:	depressie, ongewone dromen
Soms:	zelfmoordgedachten, zelfmoordpoging (vooral bij patiënten met een reeds bestaande voorgeschiedenis van depressie of psychische aandoening), angst, slaapstoornissen
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	
Vaak:	hoofdpijn, duizeligheid
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	
Vaak:	diarree, misselijkheid
Soms:	braken, abdominale pijn, dyspepsie, flatulentie
<i>Lever- en galaandoeningen</i>	
Soms:	hyperbilirubinemie
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	
Soms:	angio-oedeem <sup>3,4</sup> , huiduitslag, pruritus, urticaria <sup>4</sup>
Zelden:	Stevens-Johnson-syndroom <sup>5</sup>
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>	
Soms:	artralgie
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	
Vaak:	vermoeidheid

1 Met uitzondering van angio-oedeem, anemie, urticaria en Stevens-Johnson-syndroom (zie voetnoten 2-5) werden alle bijwerkingen geïdentificeerd in klinische onderzoeken met Biktarvy. De frequenties zijn afgeleid uit de dubbelblinde fase (week 144) van klinische fase 3-onderzoeken met Biktarvy bij niet eerder behandelde patiënten (GS-US-380-1489 en GS-US-380-1490).

2 Deze bijwerking werd niet waargenomen in de klinische onderzoeken met producten die emtricitabine + tenofovirafenamide bevatten, maar geïdentificeerd in klinische onderzoeken of postmarketingervaring voor emtricitabine bij gebruik met andere antiretrovirale middelen.

3 Deze bijwerking werd aan de hand van postmarketingbewaking geïdentificeerd voor producten die emtricitabine bevatten.

4 Deze bijwerking werd aan de hand van postmarketingbewaking geïdentificeerd voor producten die tenofovirafenamide bevatten.

5 Deze bijwerking werd aan de hand van postmarketingbewaking geïdentificeerd voor Biktarvy. De frequentie is berekend met gebruik van 3/X, waarbij X het cumulatieve aantal proefpersonen is dat in klinische onderzoeken aan Biktarvy is blootgesteld (n = 3963).

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

#### *Metabole parameters*

Het gewicht en de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen toenemen tijdens antiretrovirale behandeling (zie rubriek 4.4).

#### *Immuunreactiveringssyndroom*

Bij met hiv geïnfecteerde patiënten die op het moment dat CART wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische infecties voordoen. Auto-immuunaandoeningen (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) zijn ook gemeld; de gerapporteerde tijd tot het eerste optreden is echter erg variabel, en deze voorvallen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden (zie rubriek 4.4).

#### *Osteonecrose*

Er zijn gevallen van osteonecrose gemeld, vooral bij patiënten met algemeen erkende risicofactoren, voortgeschreden hiv-infectie of langdurige blootstelling aan CART. De frequentie hiervan is niet bekend (zie rubriek 4.4).

#### *Veranderingen in serumcreatinine*

Er is aangetoond dat bictegravir de serumcreatininespiegel kan verhogen als gevolg van remming van tubulaire secretie van creatinine, maar deze veranderingen worden niet als klinisch relevant gezien

aangezien ze geen verandering in de glomerulaire filtratiesnelheid weerspiegelen. Stijgingen in serumcreatinine traden op in week 4 van de behandeling en bleven stabiel tot en met week 144. In onderzoeken GS-US-380-1489 en GS-US-380-1490 steeg de mediane (Q1, Q3) serumcreatininespiegel met 0,11 (0,03; 0,19) mg/dl (9,7 [2,7; 16,8]  $\mu\text{mol/l}$ ), 0,11 (0,04; 0,19) mg/dl (9,7 [3,5; 16,8]  $\mu\text{mol/l}$ ) en 0,12 (0,06; 0,21) mg/dl (10,6 [5,3; 18,6]  $\mu\text{mol/l}$ ) bij aanvang tot week 144 in respectievelijk de Biktarvy-, abacavir/dolutegravir/lamivudine- en dolutegravir + emtricitabine/tenofoviralfenamide-groep. Er waren geen stopzettingen van de behandeling als gevolg van bijwerkingen met betrekking tot de nieren tot en met week 144 bij patiënten die in klinische onderzoeken Biktarvy toegediend kregen.

#### *Veranderingen in bilirubine*

In onderzoeken GS-US-380-1489 en GS-US-380-1490 werden stijgingen van totaal bilirubine waargenomen bij 17% van de niet eerder behandelde patiënten die Biktarvy tot en met week 144 kregen toegediend. Stijgingen waren voornamelijk van graad 1 (12%) en graad 2 (4%) ( $\geq 1,0$  tot  $2,5 \times$  de bovengrens van de normaalwaarde [ULN, *upper limit of normal*]) en waren niet geassocieerd met bijwerkingen met betrekking tot de lever of andere laboratoriumafwijkingen met betrekking tot de lever. Vijf patiënten die Biktarvy toegediend kregen (1%) hadden een verhoogde bilirubinespiegel van graad 3 die niet aangemerkt werd als zijnde gerelateerd aan het onderzoeksgeneesmiddel. Er waren geen stopzettingen van de behandeling als gevolg van bijwerkingen met betrekking tot de lever tot en met week 144 in klinische onderzoeken met Biktarvy.

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid van Biktarvy werd geëvalueerd bij 50 met hiv-1 geïnfecteerde adolescenten van 12 tot < 18 jaar oud en een gewicht van  $\geq 35$  kg tot en met week 96 (48 weken durende hoofdfase en 48 weken durende verlengingsfase), bij 50 kinderen van 6 tot < 12 jaar oud en een gewicht van  $\geq 25$  kg tot en met week 96 (48 weken durende hoofdfase en 48 weken durende verlengingsfase) en bij 22 kinderen van  $\geq 2$  jaar oud en een gewicht van  $\geq 14$  tot < 25 kg tot en met week 24 in een open-label klinisch onderzoek (GS-US-380-1474). In dit onderzoek werden geen nieuwe bijwerkingen waargenomen bij pediatrische proefpersonen van 2 jaar en ouder die hiv-1 hebben, vergeleken met volwassen proefpersonen die hiv-1 hebben. Gegevens over botmineraaldichtheid werden niet verzameld in dit onderzoek. Bij pediatrische patiënten die gedurende 48 weken andere producten kregen die tenofoviralfenamide bevatten, zijn verminderingen in BMD van de wervelkolom en de TBLH  $\geq 4\%$  gemeld (zie rubriek 4.4).

#### Andere speciale patiëntgroepen

##### *Patiënten met gelijktijdige infectie met het hepatitis B-virus*

Bij 16 gelijktijdig met hiv en HBV geïnfecteerde volwassenen die Biktarvy toegediend kregen (8 niet eerder behandelde volwassenen met hiv/HBV in onderzoek GS-US-380-1490; 8 volwassenen met hiv/HBV-suppressie in onderzoek GS-US-380-1878) was het veiligheidsprofiel van Biktarvy vergelijkbaar met dat bij patiënten met mono-infectie met hiv-1 (zie rubriek 5.1).

##### *Ouderen*

Onderzoeken GS-US-380-1844, GS-US-380-1878 en het speciale onderzoek GS-US-380-4449 bij patiënten in de leeftijd  $\geq 65$  jaar (evaluatie van 86 met hiv-1 geïnfecteerde proefpersonen met virologische suppressie in de leeftijd  $\geq 65$  jaar) omvatten 111 patiënten in de leeftijd  $\geq 65$  jaar die Biktarvy kregen. Bij deze patiënten werden geen verschillen in het veiligheidsprofiel van Biktarvy waargenomen.

##### *Patiënten met nierfunctiestoornis*

De veiligheid van emtricitabine + tenofoviralfenamide werd geëvalueerd in een enkelarmig, open-label klinisch onderzoek (GS-US-292-1825). Tijdens dit onderzoek kregen 55 met hiv-1 geïnfecteerde patiënten met virologische onderdrukking en eindstadium nierziekte ( $\text{eGFR}_{\text{CG}} < 15$  ml/min) die chronische hemodialyse ondergingen, gedurende 96 weken emtricitabine + tenofoviralfenamide in combinatie met elvitegravir + cobicistat als een tablet met vaste-dosiscombinatie. In een verlengingsfase van onderzoek GS-US-292-1825 schakelden 10 patiënten voor 48 weken over op



Biktarvy. Er werden in dit onderzoek geen aanvullende bijwerkingen geconstateerd bij patiënten met eindstadium nierziekte die chronische hemodialyse ondergingen (zie rubriek 4.4 en 5.2).

#### *Zwangerschap*

Biktarvy werd geëvalueerd in een klinisch onderzoek bij 33 met hiv-1 geïnfecteerde zwangere volwassenen met virologische onderdrukking (hiv-1-RNA < 50 kopieën/ml) die vanaf het tweede of derde trimester tot en met postpartum eenmaal daags 50 mg/200 mg/25 mg Biktarvy kregen toegediend. Er waren geen nieuwe veiligheidsbevindingen in vergelijking met het bekende veiligheidsprofiel van Biktarvy bij met hiv-1 geïnfecteerde volwassenen.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

### **4.9 Overdosering**

Bij een overdosis moet de patiënt op verschijnselen van toxiciteit (zie rubriek 4.8) gecontroleerd worden. Een behandeling van een overdosis met Biktarvy bestaat uit algemene ondersteunende maatregelen, waaronder het controleren van vitale functies en het observeren van de klinische toestand van de patiënt.

Er is geen specifiek antidotum voor overdosering met Biktarvy. Omdat bictegravir in hoge mate aan plasma-eiwitten wordt gebonden, is het onwaarschijnlijk dat het in significante mate wordt verwijderd door middel van hemodialyse of peritoneale dialyse. Emtricitabine kan worden verwijderd door middel van hemodialyse, waarmee ongeveer 30% van de dosis emtricitabine wordt verwijderd gedurende een dialyseperiode van 3 uur, beginnend binnen 1,5 uur na toediening van emtricitabine. Tenofovir wordt efficiënt verwijderd door middel van hemodialyse met een extractiecoëfficiënt van ongeveer 54%. Het is niet bekend of emtricitabine of tenofovir verwijderd kan worden door middel van peritoneale dialyse.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: antiviraal middel voor systemisch gebruik; antivirale middelen voor hiv-infectie, combinatiepreparaten, ATC-code: J05AR20

#### Werkingmechanisme en farmacodynamische effecten

Bictegravir is een *integrase strand transfer inhibitor* (INSTI) die bindt aan het actieve centrum van integrase en de *integrase strand transfers* remt van retroviraal desoxyribonucleïnezuur-(DNA-) integratie, die essentieel is voor de replicatiecyclus van hiv. Bictegravir werkt tegen hiv-1 en hiv-2.

Emtricitabine is een *nucleoside reverse transcriptase inhibitor* (NRTI) en analogon van 2'-desoxycytidine. Emtricitabine wordt gefosforyleerd door cellulaire enzymen om zo emtricitabinet trifosfaat te vormen. Emtricitabinet trifosfaat remt hiv-replicatie via opname in het virus-DNA door het hiv-reverse-transcriptase (RT), wat beëindiging van de DNA-keten tot gevolg heeft. Emtricitabine werkt tegen hiv-1, hiv-2 en HBV.

Tenofoviralafenamide is een *nucleotide reverse transcriptase inhibitor* (NtRTI) en fosfonamidaat-prodrug van tenofovir (2'-desoxyadenosinemonofosfaat-analogon). Tenofoviralafenamide dringt de cellen binnen en vanwege een verhoogde stabiliteit in plasma en intracellulaire activering via hydrolyse door cathepsine A werkt tenofoviralafenamide efficiënter dan tenofovirdisoproxil om

tenofovir te concentreren in mononucleaire cellen in perifeer bloed (PBMC's, *peripheral blood mononuclear cells*) (waaronder lymfocyten en andere hiv-doelcellen) en macrofagen. Intracellulair tenofovir wordt vervolgens gefosforyleerd tot de farmacologisch werkzame metaboliet tenofovirdifosfaat. Tenofovirdifosfaat remt hiv-replicatie via opname in het virus-DNA door het hiv-RT, wat beëindiging van de DNA-keten tot gevolg heeft. Tenofovir werkt tegen hiv-1, hiv-2 en HBV.

#### Antivirale werking *in vitro*

De antivirale werking van bictegravir tegen laboratoriumisolaten en klinische isolaten van hiv-1 werd onderzocht in lymfoblastoïde cellijnen, PBMC's, primaire monocyttaire/macrofagocyttaire cellen en CD4+-T-lymfocyten. De waarden van 50% effectieve concentratie ( $EC_{50}$ ) lagen voor bictegravir in het bereik van < 0,05 tot 6,6 nM. De eiwit-gecorrigeerde  $EC_{95}$  van bictegravir was 361 nM (0,162 µg/ml) voor wildtype hiv-1-virus. Bictegravir liet antivirale werking in celkweek zien tegen de hiv-1-groep (M, N, O), waaronder subtypen A, B, C, D, E, F en G ( $EC_{50}$ -waarden varieerden van < 0,05 tot 1,71 nM) en vertoonde werking tegen hiv-2 ( $EC_{50}$  = 1,1 nM).

De antivirale werking van emtricitabine tegen laboratoriumisolaten en klinische isolaten van hiv-1 werd onderzocht in lymfoblastoïde cellijnen, de MAGI CCR5-cel lijn en PBMC's. De  $EC_{50}$ -waarden lagen voor emtricitabine in het bereik van 0,0013 tot 0,64 µM. Emtricitabine liet antivirale werking in celkweek zien tegen hiv-1-subtypen A, B, C, D, E, F en G ( $EC_{50}$ -waarden varieerden van 0,007 tot 0,075 µM) en vertoonde werking tegen hiv-2 ( $EC_{50}$ -waarden varieerden van 0,007 tot 1,5 µM).

De antivirale werking van tenofoviralafenamide tegen laboratoriumisolaten en klinische isolaten van hiv-1-subtype B werd onderzocht in lymfoblastoïde cellijnen, PBMC's, primaire monocyttaire/macrofagocyttaire cellen en CD4+-T-lymfocyten. De  $EC_{50}$ -waarden voor tenofoviralafenamide lagen tussen 2,0 en 14,7 nM. Tenofoviralafenamide vertoonde antivirale werking in celkweek tegen alle hiv-1-groepen (M, N en O), inclusief subtypen A, B, C, D, E, F en G ( $EC_{50}$ -waarden varieerden van 0,10 tot 12,0 nM) en liet werking zien tegen hiv-2 ( $EC_{50}$ -waarden varieerden van 0,91 tot 2,63 nM).

#### Resistentie

##### *In vitro*

Hiv-1-isolaten met verminderde gevoeligheid voor bictegravir zijn in celweek geselecteerd. In één selectie traden aminozuursubstituties M50I en R263K op en was de fenotypische gevoeligheid voor bictegravir 1,3-, 2,2- en 2,9-voudig verlaagd voor respectievelijk M50I, R263K en M50I + R263K. In een tweede selectie traden aminozuursubstituties T66I en S153F op en was de fenotypische gevoeligheid voor bictegravir 0,4-, 1,9- en 0,5-voudig verschoven voor respectievelijk T66I, S153F en T66I + S153F.

Hiv-1-isolaten met verminderde gevoeligheid voor emtricitabine zijn in celweek geselecteerd en hadden M184V/I-mutaties in hiv-1-RT.

Hiv-1-isolaten met verminderde gevoeligheid voor tenofoviralafenamide zijn in celweek geselecteerd en hadden de K65R-mutatie in hiv-1-RT. Daarnaast werd tijdelijk een K70E-mutatie in hiv-1-RT waargenomen. Hiv-1-isolaten met de K65R-mutatie hebben een in lage mate verminderde gevoeligheid voor abacavir, emtricitabine, tenofovir en lamivudine. *In-vitro*-selectieonderzoek naar geneesmiddelresistentie met tenofoviralafenamide heeft na verlengde kweek geen ontwikkeling van een hoge mate van resistentie laten zien.

##### *In vivo*

Bij niet eerder behandelde patiënten (onderzoeken GS-US-380-1489 en GS-US-380-1490), tot en met week 144 van de dubbelblinde fase of 96 weken van de open-label verlengingsfase, hadden geen patiënten die Biktarvy kregen met hiv-1-RNA  $\geq 200$  kopieën/ml ten tijde van bevestigd virologisch falen of bij vroegtijdige beëindiging van het onderzoek, hiv-1 met tijdens de behandeling optredende genotypische of fenotypische resistentie tegen bictegravir, emtricitabine of tenofoviralafenamide in de

definitieve resistentieanalysepopulatie (n = 11 met gegevens). Bij aanvang van het onderzoek had één niet eerder behandelde patiënt de reeds bestaande, met INSTI-resistentie geassocieerde mutaties Q148H + G140S en een hiv-1-RNA < 50 kopieën/ml in week 4 tot en met week 144. Daarnaast hadden 6 patiënten de reeds bestaande, met INSTI-resistentie geassocieerde mutatie T97A; allen hadden een hiv-1-RNA < 50 kopieën/ml in week 144 of tijdens het laatste bezoek.

Bij patiënten met virologische onderdrukking (onderzoeken GS-US-380-1844 en GS-US-380-1878), hadden geen patiënten die Biktarvy kregen met hiv-1-RNA  $\geq$  200 kopieën/ml ten tijde van bevestigd virologisch falen, week 48 of bij vroegtijdige beëindiging van het onderzoek, hiv-1 met tijdens de behandeling optredende genotypische of fenotypische resistentie tegen bictegravir, emtricitabine of tenofoviralfenamide in de definitieve resistentieanalysepopulatie (n = 2).

#### *Kruisresistentie*

De gevoeligheid voor bictegravir werd getest tegen 64 INSTI-resistente klinische isolaten (20 met enkelvoudige substituties en 44 met 2 of meer substituties). Hiervan hadden alle isolaten met enkelvoudige of dubbele mutatie(s) zonder Q148H/K/R en 10 van de 24 isolaten met Q148H/K/R met bijkomende INSTI-resistentie-geassocieerde substituties  $\leq$  2,5-voudig verminderde gevoeligheid voor bictegravir; > 2,5-voudig verminderde gevoeligheid voor bictegravir werd gevonden voor 14 van de 24 isolaten die G140A/C/S- en Q148H/R/K-substituties in integrase bevatten. Hiervan hadden 9 van de 14 isolaten bijkomende mutaties op L74M, T97A of E138A/K. In een afzonderlijk onderzoek hadden *site-directed* mutanten met G118R en T97A + G118R respectievelijk 3,4- en 2,8-voudig verminderde gevoeligheid voor bictegravir. De relevantie van deze *in-vitro*-gegevens over kruisresistentie dient in de klinische praktijk nog te worden bevestigd.

Bictegravir vertoonde gelijkwaardige antivirale werking tegen 5 niet-nucleoside reverse transcriptaseremmer (NNRTI)-resistente, 3 NRTI-resistente en 4 proteaseremmer-(PI-)-resistente hiv-1-mutantklonen vergeleken met de wildtype stam.

Emtricitabine-resistente virussen met de M184V/I-substitutie waren kruisresistent tegen lamivudine, maar behielden hun gevoeligheid voor didanosine, stavudine, tenofovir en zidovudine.

De K65R- en K70E-mutaties resulteren in verminderde gevoeligheid voor abacavir, didanosine, lamivudine, emtricitabine en tenofovir, maar behouden hun gevoeligheid voor zidovudine. Multinucleoside-resistent hiv-1 met een dubbele-insertiemutatie T69S of met een Q151M-mutatiecomplex, waaronder K65R, vertoonde verminderde gevoeligheid voor tenofoviralfenamide.

#### Klinische gegevens

De werkzaamheid en veiligheid van Biktarvy bij met hiv-1 geïnfecteerde, niet eerder behandelde volwassenen zijn gebaseerd op de gegevens na 48 en 144 weken uit twee gerandomiseerde, dubbelblinde, actief gecontroleerde onderzoeken: GS-US-380-1489 (n = 629) en GS-US-380-1490 (n = 645). Bovendien zijn er aanvullende gegevens over werkzaamheid en veiligheid beschikbaar van volwassenen die na week 144 gedurende nog eens 96 weken open-label Biktarvy kregen in een optionele verlengingsfase van deze onderzoeken (n = 1025).

De werkzaamheid en veiligheid van Biktarvy bij met hiv-1 geïnfecteerde volwassenen met virologische onderdrukking zijn gebaseerd op de gegevens na 48 weken uit een gerandomiseerd, dubbelblind, actief gecontroleerd onderzoek, GS-US-380-1844 (n = 563), en een gerandomiseerd, open-label, actief gecontroleerd onderzoek, GS-US-380-1878 (n = 577).

#### *Met hiv-1 geïnfecteerde, niet eerder behandelde patiënten*

In onderzoek GS-US-380-1489 werden patiënten gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 om ofwel bictegravir/emtricitabine/tenofoviralfenamide (B/F/TAF) (n = 314), ofwel abacavir/dolutegravir/lamivudine (600/50/300 mg) (n = 315) eenmaal daags te krijgen. In onderzoek GS-US-380-1490 werden patiënten gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 om ofwel B/F/TAF (n = 320), ofwel dolutegravir + emtricitabine/tenofoviralfenamide (50+200/25 mg) (n = 325) eenmaal daags te krijgen.

In onderzoeken GS-US-380-1489 en GS-US-380-1490 was de gemiddelde leeftijd 35 jaar (bereik 18-77), 89% was man, 58% was blank, 33% was zwart en 3% was Aziatisch. Bij 24% van de patiënten werd een Spaanse of Latijns-Amerikaanse afkomst vastgesteld. De prevalentie van verschillende subtypen was vergelijkbaar tussen alle drie behandelingsgroepen, waarbij subtype B in beide groepen het meest voorkwam; 11% waren niet-B-subtypen. De gemiddelde plasmawaarde voor hiv-1-RNA bij aanvang was 4,4 log<sub>10</sub> kopieën/ml (bereik 1,3-6,6). De gemiddelde CD4+-celtelling bij aanvang was 460 cellen/mm<sup>3</sup> (bereik 0-1.636) en 11% had een CD4+-celtelling van minder dan 200 cellen/mm<sup>3</sup>. Achttien procent van de patiënten had een virale belasting bij aanvang van meer dan 100.000 kopieën/ml. In beide onderzoeken werden patiënten gestratificeerd naar de uitgangswaarde voor hiv-1-RNA (minder dan of gelijk aan 100.000 kopieën/ml, meer dan 100.000 kopieën/ml tot minder dan of gelijk aan 400.000 kopieën/ml, of meer dan 400.000 kopieën/ml), naar de CD4+-celtelling (minder dan 50 cellen/μl, 50-199 cellen/μl, of meer dan of gelijk aan 200 cellen/μl) en naar de regio (VS of buiten VS).

De behandelingsresultaten van onderzoeken GS-US-380-1489 en GS-US-380-1490 tot en met week 48 en week 144 staan in tabel 3 vermeld.

**Tabel 3: Gepoolde virologische resultaten van onderzoeken GS-US-380-1489 en GS-US-380-1490 in week 48<sup>a</sup> en week 144<sup>b</sup>**

	Week 48			Week 144		
	B/F/TAF (n = 634) <sup>c</sup>	ABC/DTG/ 3TC (n = 315) <sup>d</sup>	DTG + F/TAF (n = 325) <sup>e</sup>	B/F/TAF (n = 634) <sup>c</sup>	ABC/DTG/ 3TC (n = 315) <sup>d</sup>	DTG + F/TAF (n = 325) <sup>e</sup>
<b>Hiv-1-RNA &lt; 50 kopieën/ml</b>	91%	93%	93%	82%	84%	84%
Verskil in behandelingen (95%-BI) B/F/TAF vs. vergelijkende behandeling	-	-2,1% (-5,9% tot 1,6%)	-1,9% (-5,6% tot 1,8%)	-	-2,7% (-7,8% tot 2,4%)	-1,9% (-7,0% tot 3,1%)
<b>Hiv-1-RNA ≥ 50 kopieën/ml<sup>f</sup></b>	3%	3%	1%	3%	3%	3%
<b>Geen virologische gegevens in het week 48 of 144-venster</b>	6%	4%	6%	16%	13%	13%
Onderzoeksgeneesmi ddel gestaakt vanwege bijwerking of overlijden <sup>g</sup>	< 1%	1%	1%	2%	2%	3%
Onderzoeksgeneesmi ddel gestaakt om andere redenen en laatste beschikbare waarde voor hiv-1- RNA < 50 kopieën/ml <sup>h</sup>	4%	3%	4%	13%	11%	9%
Ontbrekende gegevens in venster, maar het onderzoeksgeneesmi ddel wordt nog ingenomen	2%	< 1%	1%	1%	< 1%	1%

	Week 48			Week 144		
	B/F/TAF (n = 634) <sup>c</sup>	ABC/DTG/ 3TC (n = 315) <sup>d</sup>	DTG + F/TAF (n = 325) <sup>e</sup>	B/F/TAF (n = 634) <sup>c</sup>	ABC/DTG/ 3TC (n = 315) <sup>d</sup>	DTG + F/TAF (n = 325) <sup>e</sup>
<b>Aandeel (%) patiënten met hiv-1-RNA &lt; 50 kopieën/ml per subgroep</b>						
Naar uitgangswaarde van virale belasting						
≤ 100.000 kopieën/ml	92%	94%	93%	82%	86%	84%
> 100.000 kopieën/ml	87%	90%	94%	79%	74%	83%
Naar uitgangswaarde van CD4+-celtelling						
< 200 cellen/mm <sup>3</sup>	90%	81%	100%	80%	69%	91%
≥ 200 cellen/mm <sup>3</sup>	91%	94%	92%	82%	86%	83%
<b>Hiv-1-RNA &lt; 20 kopieën/ml</b>	85%	87%	87%	78%	82%	79%

ABC = abacavir DTG = dolutegravir 3TC = lamivudine F/TAF = emtricitabine/tenofovirafenamide

a Het week 48-venster lag tussen dag 295 en 378 (inclusief).

b Het week 144-venster lag tussen dag 967 en 1050 (inclusief).

c Gepoold uit onderzoek GS-US-380-1489 (n = 314) en onderzoek GS-US-380-1490 (n = 320).

d Onderzoek GS-US-380-1489.

e Onderzoek GS-US-380-1490.

f Dit zijn patiënten die ≥ 50 kopieën/ml hadden in het week 48 of 144-venster; patiënten die vroegtijdig zijn gestopt vanwege gebrek aan of verlies van werkzaamheid (n = 0); patiënten die om andere redenen dan een bijwerking, overlijden of gebrek aan of verlies van werkzaamheid zijn gestopt (B/F/TAF n = 12 en 15, ABC/DTG/3TC n = 2 en 7 en DTG+F/TAF n = 3 en 6 in respectievelijk week 48 en week 144) en op het moment van stoppen een viruswaarde van ≥ 50 kopieën/ml hadden.

g Dit zijn patiënten die zijn gestopt vanwege een bijwerking of overlijden, op enig moment vanaf dag 1 tot het eind van het tijdvenster, als dit resulteerde in het ontbreken van virologische gegevens tijdens behandeling gedurende het opgegeven venster.

h Dit zijn patiënten die zijn gestopt om andere redenen dan een bijwerking, overlijden of gebrek aan of verlies van werkzaamheid; bijv. het intrekken van de toestemming, *loss to follow-up*, enz.

B/F/TAF was niet-inferieur in het bereiken van hiv-1-RNA < 50 kopieën/ml in zowel week 48 als week 144 in vergelijking met respectievelijk abacavir/dolutegravir/lamivudine en dolutegravir + emtricitabine/tenofovirafenamide. Behandelingsresultaten tussen de behandelingsgroepen waren vergelijkbaar voor alle subgroepen op basis van leeftijd, geslacht, etniciteit, uitgangswaarde van de virale belasting, uitgangswaarde van de CD4+-celtelling en regio.

In onderzoeken GS-US-380-1489 en GS-US-380-1490 was de gemiddelde stijging vanaf de uitgangswaarde in CD4+-celtelling in week 144 respectievelijk 228, 317 en 289 cellen/mm<sup>3</sup> in de gepoolde B/F/TAF-, abacavir/dolutegravir/lamivudine- en dolutegravir + emtricitabine/tenofovirafenamide-groep.

In de optionele 96 weken durende open-label verlengingsfase van onderzoeken GS-US-380-1489 en GS-US-380-1490 werden hoge percentages virologische onderdrukking bereikt en behouden.

#### *Met hiv-1 geïnfecteerde patiënten met virologische onderdrukking*

In onderzoek GS-US-380-1844 werden de werkzaamheid en veiligheid van het overschakelen van een schema van ofwel dolutegravir + abacavir/lamivudine, ofwel abacavir/dolutegravir/lamivudine op B/F/TAF onderzocht in een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek bij met hiv-1 geïnfecteerde volwassenen met virologische onderdrukking (hiv-1-RNA < 50 kopieën/ml) (n = 563). De patiënten moesten door hun aanvangsbehandeling gedurende minimaal 3 maanden voorafgaand aan de opname in het onderzoek stabiele virologische onderdrukking (hiv-1-RNA < 50 kopieën/ml) hebben. De patiënten werden gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 om ofwel bij aanvang over te schakelen op B/F/TAF (n = 282), of hun al bij aanvang gebruikte antiretrovirale behandeling voort te zetten (n = 281). De patiënten hadden een gemiddelde leeftijd van 45 jaar (spreiding 20-71), 89% was man, 73% was blank en 22% was zwart. Bij 17% van de patiënten werd een Spaanse of Latijns-Amerikaanse afkomst vastgesteld. De prevalentie van verschillende hiv-1-subtypen was vergelijkbaar

tussen de behandelingsgroepen, waarbij subtype B in beide groepen het meest voorkwam; 5% waren niet-B-subtypen. De gemiddelde CD4+-celtelling bij aanvang was 723 cellen/mm<sup>3</sup> (bereik 124-2.444).

In onderzoek GS-US-380-1878 werden de werkzaamheid en veiligheid van het overschakelen van ofwel abacavir/lamivudine, ofwel emtricitabine/tenofoviridisoproxilfumaraat (200/300 mg) plus atazanavir of darunavir (versterkt met ofwel cobicistat of ritonavir) op B/F/TAF onderzocht in een gerandomiseerd, open-label onderzoek bij met hiv-1 geïnfecteerde volwassenen met virologische onderdrukking (n = 577). De patiënten moesten door hun aanvangsbehandeling gedurende minimaal 6 maanden stabiele virologische onderdrukking hebben en mochten niet eerder met een INSTI zijn behandeld. De patiënten werden gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 om ofwel bij aanvang over te schakelen op B/F/TAF (n = 290), of hun al bij aanvang gebruikte antiretrovirale behandeling voort te zetten (n = 287). De patiënten hadden een gemiddelde leeftijd van 46 jaar (spreiding 20-79), 83% was man, 66% was blank en 26% was zwart. Bij 19% van de patiënten werd een Spaanse of Latijns-Amerikaanse afkomst vastgesteld. De gemiddelde CD4+-celtelling bij aanvang was 663 cellen/mm<sup>3</sup> (spreiding 62-2.582). De prevalentie van verschillende subtypen was vergelijkbaar tussen de behandelingsgroepen, waarbij subtype B in beide groepen het meest voorkwam; 11% waren niet-B-subtypen. De patiënten werden gestratificeerd naar eerder behandelingsschema. Bij de screening kreeg 15% van de patiënten abacavir/lamivudine plus atazanavir of darunavir (versterkt met cobicistat of ritonavir) en kreeg 85% van de patiënten emtricitabine/tenofoviridisoproxilfumaraat plus atazanavir of darunavir (versterkt met cobicistat of ritonavir).

De behandelingsresultaten van onderzoeken GS-US-380-1844 en GS-US-380-1878 tot en met week 48 staan in tabel 4 vermeld.

**Tabel 4: Virologische resultaten van onderzoeken GS-US-380-1844 en GS-US-380-1878 in week 48<sup>a</sup>**

	Onderzoek GS-US-380-1844		Onderzoek GS-US-380-1878	
	B/F/TAF (n = 282)	ABC/DTG/3TC (n = 281)	B/F/TAF (n = 290)	Aanvangsschema op basis van ATV of DRV (n = 287)
<b>Hiv-1-RNA &lt; 50 kopieën/ml</b>	94%	95%	92%	89%
Verskil in behandelingen (95%-BI)	-1,4% (-5,5% tot 2,6%)		3,2% (-1,6% tot 8,2%)	
<b>Hiv-1-RNA ≥ 50 kopieën/ml<sup>b</sup></b>	1%	< 1%	2%	2%
Verskil in behandelingen (95%-BI)	0,7% (-1,0% tot 2,8%)		0,0% (-2,5% tot 2,5%)	
<b>Geen virologische gegevens in het week 48-venster</b>	5%	5%	6%	9%
Onderzoeksgeneesmiddel gestaakt vanwege bijwerkingen of overlijden en laatste beschikbare waarde voor hiv-1-RNA < 50 kopieën/ml	2%	1%	1%	1%
Onderzoeksgeneesmiddel gestaakt om andere redenen en laatste beschikbare waarde voor hiv-1-RNA < 50 kopieën/ml <sup>c</sup>	2%	3%	3%	7%
Ontbrekende gegevens in venster, maar het onderzoeksgeneesmiddel wordt nog ingenomen	2%	1%	2%	2%

ABC = abacavir    ATV = atazanavir    DRV = darunavir    DTG = dolutegravir    3TC = lamivudine

a Het week 48-venster lag tussen dag 295 en 378 (inclusief).

b Dit zijn patiënten die ≥ 50 kopieën/ml hadden in het week 48-venster; patiënten die vroegtijdig zijn gestopt vanwege gebrek aan of verlies van werkzaamheid; patiënten die om andere redenen dan gebrek aan of verlies van werkzaamheid zijn gestopt en op het moment van stoppen een viruswaarde van ≥ 50 kopieën/ml hadden.

c Dit zijn patiënten die zijn gestopt om andere redenen dan een bijwerking, overlijden of gebrek aan of verlies van werkzaamheid; bijv. het intrekken van de toestemming, loss to follow-up, enz.

In beide onderzoeken was B/F/TAF niet-inferieur aan het controleschema. De behandelingsresultaten in de behandelingsgroepen waren vergelijkbaar tussen subgroepen naar leeftijd, geslacht, etniciteit en regio.

In GS-US-380-1844 was de gemiddelde verandering in CD4+-celtelling in week 48 ten opzichte van aanvang -31 cellen/mm<sup>3</sup> bij patiënten die op B/F/TAF overschakelden en 4 cellen/mm<sup>3</sup> bij patiënten die abacavir/dolutegravir/lamivudine bleven gebruiken. In GS-US-380-1878 was de gemiddelde verandering in CD4+-celtelling in week 48 ten opzichte van aanvang 25 cellen/mm<sup>3</sup> bij patiënten die op B/F/TAF overschakelden en 0 cellen/mm<sup>3</sup> bij patiënten die hun aanvangsschema bleven gebruiken.

#### *Patiënten met gelijktijdige infectie met hiv en HBV*

Het aantal met B/F/TAF behandelde patiënten met een gelijktijdige infectie met hiv en HBV is beperkt. In onderzoek GS-US-380-1490 werden 8 patiënten die bij aanvang een gelijktijdige infectie met hiv en HBV hadden, gerandomiseerd naar B/F/TAF. In week 48 hadden 7 patiënten onderdrukking van HBV (HBV-DNA < 29 IE/ml) en een hiv-1-RNA < 50 kopieën/ml. Van één patiënt ontbraken de HBV-DNA-gegevens in week 48. In week 144 hadden 5 patiënten onderdrukking van HBV en een hiv-1-RNA < 50 kopieën/ml. Van drie patiënten ontbraken de HBV-DNA-gegevens in week 144 (1 patiënt niet meer beschikbaar voor follow-up vanaf week 48, 1 niet meer beschikbaar voor follow-up na week 72, en 1 niet meer beschikbaar voor follow-up na week 120).

In onderzoek GS-US-380-1878 behield 100% (8/8) van de patiënten in de B/F/TAF-groep met bij aanvang een gelijktijdige infectie met hiv en HBV in week 48 HBV-DNA < 29 IE/ml (ontbrekend = uitgesloten van analyse) en hiv-RNA < 50 kopieën/ml.

#### *Zwangerschap*

In onderzoek GS-US-380-5310 werden de farmacokinetiek, werkzaamheid en veiligheid van eenmaal daags B/F/TAF geëvalueerd in een open-label klinisch onderzoek bij met hiv-1 geïnfecteerde zwangere volwassenen met virologische onderdrukking van het tweede of derde trimester tot en met postpartum (n = 33). Alle 32 volwassen deelnemers die het onderzoek voltooiden, behielden virale onderdrukking tijdens de zwangerschap, bij de bevalling en tot en met week 18 postpartum. De mediane (Q1, Q3) CD4+-celtelling bij baseline was 558 (409, 720) cellen/μl en de mediane (Q1, Q3) verandering in CD4+-celtelling van baseline tot week 12 postpartum was 159 (27, 296) cellen/μl. Alle 29 neonat-deelnemers hadden negatieve/niet-detecteerbare PCR-resultaten voor hiv-1 bij geboorte en/of bij een leeftijd van 4 tot 8 weken.

#### Pediatrische patiënten

In onderzoek GS-US-380-1474 werden de farmacokinetiek, veiligheid en werkzaamheid van B/F/TAF bij kinderen en adolescenten met een virologisch onderdrukte hiv-infectie van 12 tot < 18 jaar oud (≥ 35 kg) (n = 50), van 6 tot < 12 jaar oud (≥ 25 kg) (n = 50) en ≥ 2 jaar oud (≥ 14 tot < 25 kg) (n = 22) geëvalueerd.

Cohort 1: adolescenten met virologische onderdrukking (n = 50; 12 tot < 18 jaar; ≥ 35 kg)

Patiënten in cohort 1 hadden een gemiddelde leeftijd van 14 jaar (spreiding: 12 tot 17 jaar) en een gemiddeld gewicht bij aanvang van 51,7 kg (spreiding: 35 tot 123), 64% was vrouwelijk, 27% was Aziatisch en 65% was zwart. Bij aanvang was de mediane CD4+-celtelling 750 cellen/mm<sup>3</sup> (spreiding: 337 tot 1 207) en was het mediane CD4+-percentage 33% (spreiding: 19% tot 45%).

Na overschakeling op B/F/TAF bleef de virale onderdrukking bij 98% (49/50) van de patiënten in cohort 1 behouden (hiv-1-RNA < 50 kopieën/ml) in week 48. De gemiddelde verandering in CD4+-celtelling in week 48 ten opzichte van bij aanvang was -22 cellen/mm<sup>3</sup>. Twee van de vijftig proefpersonen voldeden aan de criteria voor inclusie in de resistentieanalysepopulatie tot en met week 48. Tot en met week 48 werd geen optredende resistentie tegen B/F/TAF gedetecteerd.

Cohort 2: kinderen met virologische onderdrukking (n = 50; 6 tot < 12 jaar; ≥ 25 kg)

Patiënten in cohort 2 hadden een gemiddelde leeftijd van 10 jaar (spreiding: 6 tot 11) en een gemiddeld gewicht bij aanvang van 31,9 kg (spreiding: 25 tot 69), 54% was vrouwelijk, 22% was Aziatisch en 72% was zwart. Bij aanvang was de mediane CD4+-celtelling 898 cellen/mm<sup>3</sup> (spreiding: 390 tot 1 991) en was het mediane CD4+-percentage 37% (spreiding: 19% tot 53%).

Na overschakeling op B/F/TAF bleef de virale onderdrukking bij 98% (49/50) van de patiënten in cohort 2 behouden (hiv-1-RNA < 50 kopieën/ml) in week 48. De gemiddelde verandering in CD4+-celtelling in week 48 ten opzichte van bij aanvang was -40 cellen/mm<sup>3</sup>. Tot en met week 48 kwamen er geen patiënten in aanmerking voor resistentieanalyse.

Cohort 3: kinderen met virologische onderdrukking (n = 22; ≥ 2 jaar; ≥ 14 kg tot < 25 kg)  
Patiënten in cohort 3 hadden een gemiddelde leeftijd van 5 jaar (spreiding: 3 tot 9) en een gemiddeld gewicht bij aanvang van 18,8 kg (spreiding: 14 tot 24), 50% was vrouwelijk, 23% was Aziatisch en 73% was zwart. Bij aanvang was de mediane CD4+-celtelling 962 cellen/mm<sup>3</sup> (spreiding: 365 tot 1 986) en was het mediane CD4+-percentage 32% (spreiding: 24% tot 46%).

Na overschakeling op B/F/TAF bleef de virale onderdrukking bij 91% (20/22) van de patiënten in cohort 3 behouden (hiv-1-RNA < 50 kopieën/ml) in week 24. De gemiddelde verandering in CD4+-celtelling in week 24 ten opzichte van bij aanvang was -126 cellen/mm<sup>3</sup>, en de gemiddelde verandering in het CD4+-percentage in week 24 ten opzichte van bij aanvang was 0,2% (spreiding: -7,7% tot 7,5%). Tot en met week 24 kwamen er geen patiënten in aanmerking voor resistentieanalyse.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Biktarvy in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten bij de behandeling van hiv-1-infectie bij de mens (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrich gebruik).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Bictegravir wordt geabsorbeerd na orale toediening met piekplasmaconcentraties die 2,0-4,0 uur na toediening van B/F/TAF optreden. Vergeleken met nuchtere toestand leidde de toediening van B/F/TAF met een matig vette (~600 kcal, 27% vet) of een vetrijke maaltijd (~800 kcal, 50% vet) tot een toename van de AUC van bictegravir (24%). Deze bescheiden verandering wordt niet als klinisch betekenisvol beschouwd. B/F/TAF kan met of zonder voedsel worden toegediend.

Na orale toediening van B/F/TAF met of zonder voedsel bij met hiv-1 geïnfecteerde volwassenen waren de gemiddelde (CV%) farmacokinetische parameters na meervoudige dosering van bictegravir  $C_{\max} = 6,15 \mu\text{g/ml}$  (22,9%),  $\text{AUC}_{\text{tau}} = 102 \mu\text{g}\cdot\text{u/ml}$  (26,9%) en  $C_{\text{dal}} = 2,61 \mu\text{g/ml}$  (35,2%).

Emtricitabine wordt na orale toediening snel en in grote mate geabsorbeerd, waarbij piekplasmaconcentraties 1,5-2,0 uur na de toediening van B/F/TAF optreden. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid van emtricitabine uit 200 mg harde capsules was 93%. De systemische blootstelling aan emtricitabine werd niet beïnvloed wanneer emtricitabine met voedsel werd toegediend. B/F/TAF kan met of zonder voedsel worden toegediend.

Na orale toediening van B/F/TAF met of zonder voedsel bij met hiv-1 geïnfecteerde volwassenen waren de gemiddelde (CV%) farmacokinetische parameters na meervoudige dosering van emtricitabine  $C_{\max} = 2,13 \mu\text{g/ml}$  (34,7%),  $\text{AUC}_{\text{tau}} = 12,3 \mu\text{g}\cdot\text{u/ml}$  (29,2%) en  $C_{\text{dal}} = 0,096 \mu\text{g/ml}$  (37,4%).

Tenofoviralfenamide wordt na orale toediening snel geabsorbeerd, waarbij de piekplasmaconcentraties 0,5-2,0 uur na de toediening van B/F/TAF optreden. Vergeleken met nuchtere toestand resulteerde toediening van tenofoviralfenamide met een matig vette (~600 kcal, 27% vet) en een vetrijke maaltijd (~800 kcal, 50% vet) tot een toename van de  $\text{AUC}_{\text{laatst}}$  van respectievelijk 48% en 63%. Deze bescheiden veranderingen worden niet als klinisch betekenisvol beschouwd. B/F/TAF kan met of zonder voedsel worden toegediend.

Na orale toediening van B/F/TAF met of zonder voedsel bij met hiv-1 geïnfecteerde volwassenen waren de gemiddelde (CV%) farmacokinetische parameters na meervoudige dosering van tenofoviralfenamide  $C_{\max} = 0,121 \mu\text{g/ml}$  (15,4%) en  $\text{AUC}_{\text{tau}} = 0,142 \mu\text{g}\cdot\text{u/ml}$  (17,3%).



## Distributie

*In-vitro*-binding van bicteggravir aan humane plasma-eiwitten was > 99% (vrije fractie ~0,25%). De ratio van de concentratie bicteggravir in menselijk bloed tot die in plasma was 0,64 *in vitro*.

*In-vitro*-binding van emtricitabine aan humane plasma-eiwitten was < 4% en onafhankelijk van de concentratie tussen 0,02 en 200 µg/ml. Bij de piekplasmaconcentratie bedroeg de gemiddelde ratio van de emtricitabineconcentratie in plasma tot die in bloed ~1,0 en bedroeg de gemiddelde ratio van de emtricitabineconcentratie in zaad tot die in plasma ~4,0.

*In-vitro*-binding van tenofovir aan humane plasma-eiwitten is < 0,7% en onafhankelijk van de concentratie tussen 0,01 en 25 µg/ml. *Ex-vivo*-binding van tenofoviralafenamide aan humane plasma-eiwitten in monsters die tijdens klinisch onderzoek waren afgenomen, was ongeveer 80%.

## Biotransformatie

Metabolisering is de voornaamste klaringsroute voor bicteggravir bij mensen. *In-vitro*-fenotyperingsonderzoeken toonden aan dat bicteggravir hoofdzakelijk door CYP3A en UGT1A1 gemetaboliseerd wordt. Na orale toediening van een enkelvoudige dosis [<sup>14</sup>C]-bicteggravir bevatten de feces ~60% van de dosis als onveranderde moederverbinding, desfluor-hydroxy-BIC-cysteïneconjugaat en andere minder belangrijke oxidatieve metabolieten. Vijfendertig procent van de dosis werd in de urine teruggevonden en bestond hoofdzakelijk uit het glucuronide van bicteggravir en andere minder belangrijke oxidatieve metabolieten en hun fase II-conjugaten. De renale klaring van de onveranderde moederverbinding was minimaal.

Na toediening van [<sup>14</sup>C]-emtricitabine werd de dosis emtricitabine volledig teruggevonden in urine (~86%) en feces (~14%). Dertien procent van de dosis werd in de urine teruggevonden als drie vermoedelijke metabolieten. De biotransformatie van emtricitabine omvat oxidatie van de thiolgroep tot de 3'-sulfoxide-diastereomeren (~9% van de dosis) en conjugatie met glucuronzuur tot het 2'-O-glucuronide (~4% van de dosis). Er konden geen andere metabolieten worden geïdentificeerd.

Metabolisering is een belangrijke eliminatieroute voor tenofoviralafenamide bij mensen, en is verantwoordelijk voor > 80% van een orale dosis. *In-vitro*-onderzoeken hebben aangetoond dat tenofoviralafenamide wordt gemetaboliseerd tot tenofovir (belangrijkste metaboliet) door cathepsine A in PBMC's (waaronder lymfocyten en andere hiv-doelcellen) en macrofagen; en door carboxylesterase-1 in hepatocyten. *In vivo* wordt tenofoviralafenamide binnen cellen gehydrolyseerd tot tenofovir (belangrijkste metaboliet), dat wordt gefosforyleerd tot de werkzame metaboliet tenofovirdifosfaat. In klinisch onderzoek bij mensen leidde een orale dosis van 25 mg tenofoviralafenamide tot > 4 maal hogere tenofovirdifosfaatconcentraties in PBMC's en > 90% lagere concentraties van tenofovir in plasma vergeleken met een orale dosis van 245 mg tenofovirdisoproxil.

## Eliminatie

Bicteggravir wordt hoofdzakelijk geëlimineerd via metabolisering in de lever. Renale uitscheiding van intact bicteggravir is een minder belangrijke route (~1% van de dosis). De plasmahalfwaardetijd van bicteggravir was 17,3 uur.

Emtricitabine wordt voornamelijk uitgescheiden door de nieren, via zowel glomerulaire filtratie als actieve tubulaire secretie. De plasmahalfwaardetijd van emtricitabine was ongeveer 10 uur.

Tenofoviralafenamide wordt geëlimineerd na metabolisering tot tenofovir. Tenofoviralafenamide en tenofovir hebben een mediane plasmahalfwaardetijd van respectievelijk 0,51 en 32,37 uur. Tenofovir wordt uit het lichaam uitgescheiden door de nieren, zowel door glomerulaire filtratie als door actieve tubulaire secretie. Renale uitscheiding van intact tenofoviralafenamide is een minder belangrijke route met minder dan 1% van de dosis die in de urine wordt uitgescheiden.

## Lineariteit

De farmacokinetiek van bictegravir bij meerdere doses is dosisproportioneel in het dosisbereik van 25 tot 100 mg. De farmacokinetiek van emtricitabine bij meerdere doses is dosisproportioneel in het dosisbereik van 25 tot 200 mg. De blootstelling aan tenofoviralfenamide is dosisproportioneel in het dosisbereik van 8 mg tot 125 mg.

## Andere speciale patiëntgroepen

### *Leverfunctiestoornis*

Er zijn geen klinisch relevante veranderingen in de farmacokinetiek van bictegravir waargenomen bij proefpersonen met matige leverfunctiestoornis. De farmacokinetiek van emtricitabine is niet onderzocht bij proefpersonen met een leverfunctiestoornis; emtricitabine wordt echter niet in significante mate gemetaboliseerd door leverenzymen, dus de invloed van een leverfunctiestoornis zou beperkt moeten zijn. Er zijn geen klinisch relevante veranderingen in de farmacokinetiek van tenofoviralfenamide of de metaboliet daarvan, tenofovir, waargenomen bij patiënten met een lichte, matige of ernstige leverfunctiestoornis.

### *Nierfunctiestoornis:*

#### *Ernstige nierfunctiestoornis (geschatte creatinineklaring $\geq 15$ en $< 30$ ml/minuut)*

Er zijn in fase 1-onderzoeken geen klinisch relevante verschillen waargenomen in de farmacokinetiek van bictegravir, tenofoviralfenamide of tenofovir tussen gezonde proefpersonen en proefpersonen met een ernstige nierfunctiestoornis (geschatte CrCl  $\geq 15$  ml/min en  $< 30$  ml/min). In een afzonderlijk fase 1-onderzoek met alleen emtricitabine was de gemiddelde systemische blootstelling aan emtricitabine hoger bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (CrCl  $< 30$  ml/min) ( $33,7 \mu\text{g}\cdot\text{u/ml}$ ) dan bij personen met een normale nierfunctie ( $11,8 \mu\text{g}\cdot\text{u/ml}$ ). De veiligheid van Biktarvy is niet vastgesteld bij personen met een geschatte creatinineklaring  $\geq 15$  ml/min en  $< 30$  ml/min.

#### *Eindstadium nierziekte (geschatte creatinineklaring $< 15$ ml/minuut)*

De blootstelling aan emtricitabine en tenofovir bij 12 patiënten met eindstadium nierziekte (geschatte CrCl  $< 15$  ml/min) die chronische hemodialyse ondergingen die in onderzoek GS-US-292-1825 emtricitabine + tenofoviralfenamide kregen in combinatie met elvitegravir + cobicistat als een tablet met vaste-dosiscombinatie was significant hoger dan bij patiënten met een normale nierfunctie. Er werden geen klinisch relevante verschillen waargenomen in de farmacokinetiek van tenofoviralfenamide bij patiënten met eindstadium nierziekte die chronische hemodialyse ondergingen, vergeleken met degenen met een normale nierfunctie. In de verlengingsfase van onderzoek GS-US-292-1825 werd een lagere  $C_{\text{dal}}$  van bictegravir waargenomen bij patiënten met eindstadium nierziekte die Biktarvy kregen, vergeleken met patiënten met een normale nierfunctie, maar dit verschil werd niet klinisch relevant geacht. Er werden in dit onderzoek geen aanvullende bijwerkingen geconstateerd bij patiënten met eindstadium nierziekte die chronische hemodialyse ondergingen (zie rubriek 4.8).

Er zijn geen farmacokinetische gegevens over bictegravir, emtricitabine of tenofoviralfenamide bij patiënten met eindstadium nierziekte (geschatte CrCl  $< 15$  ml/min) die geen chronische hemodialyse ondergingen. De veiligheid van Biktarvy is bij deze patiënten niet vastgesteld.

### *Leeftijd, geslacht en etniciteit*

De farmacokinetiek van bictegravir, emtricitabine en tenofovir is niet volledig geëvalueerd bij ouderen ( $\geq 65$  jaar oud). Uit populatieanalyses met behulp van gepoolde farmacokinetische gegevens uit onderzoeken bij volwassenen werden geen klinisch relevante verschillen gezien als gevolg van leeftijd, geslacht of etniciteit in de blootstelling aan bictegravir, emtricitabine of tenofoviralfenamide.

### *Pediatrische patiënten*

In onderzoek GS-US-380-1474 waren de gemiddelde  $C_{\text{max}}$  van bictegravir en blootstellingen aan emtricitabine en tenofoviralfenamide (AUC en/of  $C_{\text{max}}$ ), bereikt bij 50 kinderen van 6 tot  $< 12$  jaar oud ( $\geq 25$  kg) die de dosis van 50 mg/200 mg/25 mg van B/F/TAF kregen en bij 22 kinderen van

≥ 2 jaar oud (≥ 14 tot < 25 kg) die de dosis van 30 mg/120 mg/15 mg van B/F/TAF kregen, over het algemeen hoger dan de blootstellingen bij volwassenen. De blootstellingen aan bictegravir, emtricitabine, tenofovirafenamide en tenofovir bij kinderen, adolescenten en volwassenen worden weergegeven in tabel 5.

**Tabel 5: Blootstellingen aan bictegravir, emtricitabine, tenofovirafenamide en tenofovir bij kinderen, adolescenten en volwassenen**

	Kinderen van ≥ 2 jaar oud ≥ 14 tot < 25 kg <sup>a</sup>	Kinderen van 6 tot < 12 jaar oud ≥ 25 kg <sup>a</sup>	Adolescenten van 12 tot < 18 jaar oud ≥ 35 kg <sup>a</sup>	Volwassenen <sup>b</sup>
	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
<b>BIC</b>				
AUC <sub>tau</sub> (ng•u/ml)	108 364,5 (22,9)	121 034,2 (36,4)	109 668,1 (30,6)	94 227,1 (34,7)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	10 040,0 (19,9)	10 988,8 (28,3)	8 087,1 (29,9)	6 801,6 (30,1)
C <sub>tau</sub> (ng/ml)	1 924,5 (78,3) <sup>c</sup>	2 366,6 (78,8) <sup>d</sup>	2 327,4 (48,6)	2 256,7 (47,3) <sup>g</sup>
<b>FTC</b>				
AUC <sub>tau</sub> (ng•u/ml)	14 991,2 (21,9)	17 565,1 (36,9)	13 579,1 (21,7)	12 293,6 (29,2)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	3 849,2 (34,7)	3 888,4 (31,0)	2 689,2 (34,0)	2 127,0 (34,7)
C <sub>tau</sub> (ng/ml)	210,3 (242,9) <sup>c</sup>	226,7 (322,8) <sup>d</sup>	64,4 (25,0)	96,0 (37,4) <sup>h</sup>
<b>TAF</b>				
AUC <sub>tau</sub> (ng•u/ml)	305,4 (42,6)	434,5 (94,9) <sup>e</sup>	347,9 (113,2) <sup>f</sup>	229,3 (63,0)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	413,8 (31,0)	581,8 (99,9) <sup>d</sup>	333,9 (110,6)	276,5 (62,4)
C <sub>tau</sub> (ng/ml)	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.
<b>TFV</b>				
AUC <sub>tau</sub> (ng•u/ml)	326,6 (23,8)	427,7 (28,5)	333,5 (31,5)	292,6 (27,4) <sup>i</sup>
C <sub>max</sub> (ng/ml)	21,9 (29,2)	35,5 (89,0)	24,0 (64,2)	15,2 (26,1) <sup>i</sup>
C <sub>tau</sub> (ng/ml)	10,3 (30,5) <sup>c</sup>	14,0 (30,2) <sup>d</sup>	11,1 (32,4)	10,6 (28,5) <sup>i</sup>

BIC = bictegravir; FTC = emtricitabine; TAF = tenofovirafenamidefumarate; TFV = tenofovir

n.v.t. = niet van toepassing; %CV = percentage variatiecoëfficiënt

Gegevens weergegeven als gemiddelde (%CV).

a Intensieve PK-gegevens uit onderzoek GS-US-380-1474

b Intensieve PK-gegevens uit onderzoeken GS-US-380-1489, GS-US-380-1490, GS-US-380-1844, GS-US-380-1878 voor BIC, FTC en TAF PK-blootstellingen en populatie-PK-gegevens uit onderzoeken GS-US-292-0104 en GS-US-292-0111 voor TFV PK-blootstellingen

c n = 11

d n = 24

e n = 22

f n = 23

g n = 75

h n = 74

i n = 841

### Zwangerschap

Tijdens de zwangerschap waren plasmablootstellingen aan bictegravir, emtricitabine en tenofovirafenamide lager in vergelijking met postpartum, terwijl blootstellingen tijdens postpartum over het algemeen hoger waren dan bij niet-zwangere volwassenen (tabel 6). De blootstellingen waren

over het algemeen vergelijkbaar tussen het tweede en derde trimester van de zwangerschap; de blootstellingen waren over het algemeen ook vergelijkbaar tussen week 6 en 12 postpartum. Op basis van blootstelling-responsrelaties voor bictegravir, emtricitabine en tenofovirafenamide worden veranderingen in de blootstelling tijdens de zwangerschap niet als klinisch relevant beschouwd. Bij zwangere patiënten worden echter wel specifieke doseringsaanpassingen aanbevolen voor gelijktijdig toegediende orale geneesmiddelen of supplementen die meerwaardige kationen bevatten (zie rubriek 4.5).

**Tabel 6: Steady-state PK-parameters van bictegravir, emtricitabine en tenofovirafenamide bij met hiv geïnfecteerde zwangere vrouwen met virologische onderdrukking in het derde trimester en week 12 postpartum vergeleken met historische gegevens bij niet-zwangere volwassenen met hiv-1**

Parameter gemiddelde (%CV)	Derde trimester (N=30)	Week 12 postpartum (N=32)	Niet-zwangere volwassenen met hiv-1
<b>Bictegravir</b>			
C <sub>max</sub> (µg per ml)	5,37 (25,9)	11,0 (24,9)	6,15 (22,9) <sup>b</sup>
AUC <sub>tau</sub> (µg•h per ml)	60,2 (29,1)	148 (28,5)	102 (26,9) <sup>b</sup>
Ongebonden AUC <sub>tau</sub> <sup>a</sup> (µg•h per ml)	0,219 (33,9)	0,374 (32,2)	n.b.
C <sub>dal</sub> (µg per ml)	1,07 (41,7)	3,64 (34,1)	2,61 (35,2) <sup>b</sup>
<b>Emtricitabine</b>			
C <sub>max</sub> (µg per ml)	2,59 (26,5)	3,36 (26,9)	2,13 (34,7) <sup>c</sup>
AUC <sub>tau</sub> (µg•h per ml)	10,4 (20,3)	15,3 (21,9)	12,3 (29,2) <sup>c</sup>
C <sub>dal</sub> (µg per ml)	0,05 (27,2)	0,08 (33,7)	0,096 (37,4) <sup>c</sup>
<b>Tenofovir Alafenamide</b>			
C <sub>max</sub> (µg per ml)	0,27 (42,1)	0,49 (52,5)	0,121 (15,4) <sup>d</sup>
AUC <sub>tau</sub> (µg•h per ml)	0,21 (45,0)	0,30 (31,8)	0,142 (17,3) <sup>d</sup>
Ongebonden AUC <sub>tau</sub> <sup>a</sup> (µg•h per ml)	0,016 (28,4)	0,017 (23,4)	n.b.

CV = variatiecoëfficiënt; n.b. = niet beschikbaar

a Berekend door het corrigeren van de individuele schattingen van AUC<sub>tau</sub> met de %ongebonden fractie.

b Uit populatie-PK-analyse in onderzoeken 1489, 1490, 1844 en 1878; N = 1193.

c Uit intensieve PK-analyse in onderzoeken 1489, 1490, 1844 en 1878; N = 77.

d Uit populatie-PK-analyse in onderzoeken 1489 en 1490; N = 486.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bictegravir was niet mutageen of clastogeen in conventionele genotoxiciteitstests.

Bictegravir was niet carcinogeen in een 6 maanden durend onderzoek met rasH2-transgene muizen (in doses tot maximaal 100 mg/kg/dag bij mannetjes en 300 mg/kg/dag bij vrouwtjes, wat leidde tot blootstellingen bij mannetjes en vrouwtjes van respectievelijk ongeveer 15 en 23 keer de blootstelling bij mensen bij de voor mensen aanbevolen dosis) en ook niet in een 2 jaar durend onderzoek bij ratten (bij doses tot maximaal 300 mg/kg/dag, wat leidde tot blootstellingen van ongeveer 31 keer de blootstelling bij mensen).

Onderzoeken met bictegravir bij apen lieten zien dat de lever het primaire doelorgaan voor toxiciteit was. Hepatobiliaire toxiciteit werd beschreven in een 39 weken durend onderzoek bij een dosering van 1.000 mg/kg/dag, die leidde tot blootstellingen van ongeveer 16 keer de blootstelling bij mensen bij de voor mensen aanbevolen dosis, en was gedeeltelijk omkeerbaar na een herstelperiode van 4 weken.

Dieronderzoek met bictegravir heeft geen aanwijzingen opgeleverd voor teratogeniteit of een effect op de voortplantingsfunctie. Bij nakomelingen van ratten- en konijnenmoederdieren die tijdens de dracht met bictegravir werden behandeld, waren er geen toxicologisch significante effecten op ontwikkelingseindpunten.

Niet-klinische gegevens over emtricitabine duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit. Emtricitabine vertoonde een laag carcinogeen potentieel bij muizen en ratten.

Niet-klinische onderzoeken van tenofoviralfenamide bij ratten en honden duiden erop dat de botten en nieren de primaire doelorganen voor toxiciteit waren. Bottoxiciteit werd waargenomen als een verlaagde botmineraaldichtheid bij ratten en honden bij blootstellingen aan tenofovir die ten minste 43 maal hoger waren dan na toediening van B/F/TAF te verwachten is. Een minimale infiltratie van histiocyten was aanwezig in het oog bij honden bij blootstellingen aan tenofoviralfenamide en tenofovir die respectievelijk ongeveer 14 en 43 maal hoger waren dan na toediening van B/F/TAF te verwachten is.

Tenofoviralfenamide was niet mutageen of clastogeen in conventionele genotoxiciteitstests.

Aangezien er een lagere blootstelling aan tenofovir is bij ratten en muizen na de toediening van tenofoviralfenamide in vergelijking tot tenofovirdisoproxil, zijn onderzoeken naar carcinogeniteit en een peri-/postnataal onderzoek bij ratten alleen uitgevoerd met tenofovirdisoproxil. Conventioneel onderzoek op het gebied van carcinogeen potentieel en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit duidde niet op een speciaal risico voor mensen. Reproductietoxiciteitsonderzoek met ratten en konijnen toonde geen effecten op parings-, vruchtbaarheids-, dracht- of foetale parameters. Tenofovirdisoproxil verminderde echter de levensvatbaarheid en het gewicht van de jongen in een peri-/postnataal toxiciteitsonderzoek bij toxische doses voor het moederdier.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern

Microkristallijne cellulose (E460)

Croscarmellose-natrium (E468)

Magnesiumstearaat (E470b)

#### Filmomhulling

Polyvinylalcohol (E203)

Titaandioxide (E171)

Macrogol (E1521)

Talk (E553b)

Rood ijzeroxide (E172)

Zwart ijzeroxide (E172)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

### Fles

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht. De fles zorgvuldig gesloten houden. Niet gebruiken als de verzegeling over de flesopening verbroken is of ontbreekt.

### Blisterverpakking

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht. Niet gebruiken als de folie over de blisterverpakking gescheurd of doorboord is.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

De volgende verpakkingsconfiguraties zijn verkrijgbaar:

### Fles

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg tabletten en 50 mg/200 mg/25 mg tabletten zijn verpakt in een witte fles van hoge-dichtheid-polyethyleen (HDPE) met een kindveilige schroefdop van polypropyleen, met een door inductie geactiveerde aluminiumfolie liner, met 30 filmomhulde tabletten. Elke fles bevat een silicagel droogmiddel en polyester vulmateriaal.

- Doos met 1 fles met 30 filmomhulde tabletten
- Doos met 90 (3 flessen met 30) filmomhulde tabletten.

### Blisterverpakking

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg blisterverpakkingen bestaande uit polyvinylchloride/polyethyleen/polychloortrifluorethyleen (PVC/PE/PCTFE) film, afgedicht met aluminiumfolie met binnenin elke blisterholte een moleculair zeefdroogmiddel.

- Doos met 30 filmomhulde tabletten (4 x blisterstrips met 7 filmomhulde tabletten en 1 x blisterstrip met 2 filmomhulde tabletten).
- Doos met 90 (3 blisterverpakkingen met 30) filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Ierland

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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 VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 juni 2018

Datum van laatste verlenging: 10 januari 2023

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**



## **A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETTERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING  
MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET OP FLES EN DOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg filmomhulde tabletten  
bictegravir/emtricitabine/tenofovirafenamide

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat bictegravirnatrium, overeenkomend met 30 mg bictegravir, 120 mg emtricitabine en tenofovirafenamidefumaraat, overeenkomend met 15 mg tenofovirafenamide.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

30 filmomhulde tabletten

90 (3 flessen met 30) filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Voor oraal gebruik

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET  
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht. **De fles zorgvuldig gesloten houden.**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Ierland

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/18/1289/005 30 filmomhulde tabletten  
EU/1/18/1289/006 90 (3 flessen met 30) filmomhulde tabletten

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg [Alleen op de buitenverpakking]

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk. [Alleen op de buitenverpakking]

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

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

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING  
MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET OP FLES EN DOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg filmomhulde tabletten  
bictegravir/emtricitabine/tenofoviralfenamide

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat bictegravirnatrïum, overeenkomend met 50 mg bictegravir, 200 mg emtricitabine en tenofoviralfenamidefumaaraat, overeenkomend met 25 mg tenofoviralfenamide.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

30 filmomhulde tabletten

90 (3 flessen met 30) filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Voor oraal gebruik

Lees voor het gebruik de bijsluitër.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET  
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN T WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht. **De fles zorgvuldig gesloten houden.**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Ierland

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/18/1289/001 30 filmomhulde tabletten  
EU/1/18/1289/002 90 (3 flessen met 30) filmomhulde tabletten

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg [Alleen op de buitenverpakking]

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk. [Alleen op de buitenverpakking]

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC {nummer}  
SN {nummer}  
NN {nummer}  
[Alleen op de buitenverpakking]

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD****DOOS VAN EENHEIDSBLISTERVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg filmomhulde tabletten  
bictegravir/emtricitabine/tenofovirafenamide

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat bictegravirnatrium, overeenkomend met 50 mg bictegravir, 200 mg emtricitabine en tenofovirafenamidefumaraat, overeenkomend met 25 mg tenofovirafenamide.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN****4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

30 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Voor oraal gebruik

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG****8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.



**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Ierland

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/18/1289/003 30 filmomhulde tabletten

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Biktarvy [Alleen op de buitenverpakking]

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

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

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**DOOS VAN MULTI-BLISTERVERPAKKINGEN (INCLUSIEF 'BLUE BOX')**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg filmomhulde tabletten  
bictegravir/emtricitabine/tenofovirafenamide

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat bictegravirnatrium, overeenkomend met 50 mg bictegravir, 200 mg emtricitabine en tenofovirafenamidefumaraat, overeenkomend met 25 mg tenofovirafenamide.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Multiverpakking: 90 (3 blisterverpakkingen met 30) filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Voor oraal gebruik

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Ierland

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/18/1289/004 90 (3 blisterverpakkingen met 30) filmomhulde tabletten

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Biktarvy [Alleen op de buitenverpakking]

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

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

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**TUSSENVERPAKKING VAN MULTI-BLISTERVERPAKKINGEN (ZONDER 'BLUE BOX')**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg filmomhulde tabletten  
bictegravir/emtricitabine/tenofovirafenamide

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat bictegravirnatrium, overeenkomend met 50 mg bictegravir, 200 mg emtricitabine en tenofovirafenamidefumaraat, overeenkomend met 25 mg tenofovirafenamide.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

30 filmomhulde tabletten. Onderdeel van een multiverpakking. Mogen niet apart worden verkocht.

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Voor oraal gebruik

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Ierland

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/18/1289/004 90 (3 blisterverpakkingen met 30) filmomhulde tabletten

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Biktarvy [Alleen op de buitenverpakking]

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKING (blisterverpakking met 7 tabletten)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg tabletten  
bictegravir/emtricitabine/tenofovirafenamide

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Gilead Sciences Ireland UC

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

ma  
di  
woe  
don  
vrij  
zat  
zon

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKING (blisterverpakking met 2 tabletten)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg tabletten  
bictegravir/emtricitabine/tenofovirafenamide

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Gilead Sciences Ireland UC

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

Dag Onderstreepte lege ruimte geïncludeerd.  
Dag Onderstreepte lege ruimte geïncludeerd.

## **B. BIJSLUITER**



## Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

### **Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg filmomhulde tabletten** bictegravir/emtricitabine/tenofovirafenamide

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

**Indien Biktarvy is voorgeschreven aan uw kind, houd er dan rekening mee dat alle informatie in deze bijsluiter aan uw kind is gericht (lees in dit geval “uw kind” in plaats van “u”).**

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Biktarvy en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Biktarvy en waarvoor wordt dit middel ingenomen?**

Biktarvy bevat drie werkzame stoffen:

- **bictegravir**, een antiretroviraal geneesmiddel dat bekend staat als een integrase-strengoverdrachtremmer (INSTI)
- **emtricitabine**, een antiretroviraal geneesmiddel, van een type dat bekend staat als een nucleoside reverse transcriptaseremmer (NRTI)
- **tenofovirafenamide**, een antiretroviraal geneesmiddel, van een type dat bekend staat als een nucleotide reverse transcriptaseremmer (NtRTI)

Biktarvy is een enkele tablet voor de behandeling van infectie met het humaan immunodeficiëntievirus 1 (hiv-1) bij volwassenen, jongeren tot 18 jaar en kinderen van 2 jaar en ouder, met een gewicht van ten minste 14 kg.

Biktarvy verlaagt de hoeveelheid hiv in uw lichaam. Dit verbetert uw immuunsysteem (natuurlijke afweer) en vermindert het risico op het krijgen van ziektes die verband houden met hiv-infectie.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet innemen?**

- **U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel.** Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- **U gebruikt momenteel een van de volgende geneesmiddelen:**
  - **rifampicine** gebruikt voor behandeling van sommige bacteriële infecties zoals tuberculose
  - **sint-janskruid** (*Hypericum perforatum*), een kruidengeneesmiddel dat wordt gebruikt om depressie en angst te behandelen, of producten waar sint-janskruid in zit.

→ Als een van deze situaties op u van toepassing is, **neem Biktarvy dan niet en licht onmiddellijk uw arts in.**

**Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

**Neem contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt:**

- **Als u leverproblemen of een voorgeschiedenis van leverziekte, waaronder hepatitis, heeft.** Patiënten met een leverziekte, waaronder chronische hepatitis B of C, die worden behandeld met antiretrovirale middelen, hebben een hoger risico op ernstige en potentieel fatale levercomplicaties. Als u hepatitis B-infectie heeft, zal uw arts zorgvuldig overwegen wat voor u de beste behandelingsmethode is.
- **Als u hepatitis B-infectie heeft.** Leverproblemen kunnen verergeren nadat u stopt met het innemen van Biktarvy.  
→ Stop niet met het innemen van Biktarvy als u hepatitis B heeft. Neem eerst contact op met uw arts. Voor meer informatie, zie rubriek 3, *Stop niet met het innemen van dit middel.*
- **Als u een nieraandoening heeft gehad of als uit testen is gebleken dat er problemen zijn met uw nieren.** Wanneer er wordt begonnen met Biktarvy en tijdens de behandeling kan uw arts bloedonderzoek laten doen om de werking van uw nieren te controleren.

**Terwijl u Biktarvy inneemt**

Let nadat u bent begonnen met het innemen van Biktarvy op:

- **verschijnselen van ontsteking of infectie**
- **pijn en stijfheid in de gewrichten of botproblemen**

→ Als u een van deze symptomen opmerkt, **licht dan uw arts onmiddellijk in.** Voor meer informatie, zie rubriek 4, *Mogelijke bijwerkingen.*

Er bestaat een kans dat u nierproblemen ervaart wanneer u Biktarvy gedurende een langere periode gebruikt (zie *Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?*).

Met dit geneesmiddel kan een hiv-infectie niet worden genezen. Het is mogelijk dat u in de tijd dat u Biktarvy gebruikt toch infecties of andere ziektes krijgt die verband houden met hiv-infectie.

**Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

**Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen jonger dan 2 jaar,** of met een gewicht van minder dan 14 kg ongeacht de leeftijd. Het gebruik van Biktarvy bij kinderen jonger dan 2 jaar of met een gewicht van minder dan 14 kg is nog niet onderzocht. Voor kinderen en jongeren die 25 kg of meer wegen, zijn er Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg filmomhulde tabletten verkrijgbaar.

Bij sommige kinderen in de leeftijd van 3 jaar tot jonger dan 12 jaar die een van de werkzame stoffen (tenofoviralfenamide) in Biktarvy hebben gekregen, is verlies van botmassa gemeld. De effecten op de botgezondheid op de lange termijn en het toekomstige risico op fracturen bij kinderen zijn onzeker. Uw arts zal de botgezondheid van uw kind waar nodig in de gaten houden.

**Neemt u nog andere geneesmiddelen in?**

**Neemt u naast Biktarvy nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker.** Wisselwerkingen van Biktarvy met andere geneesmiddelen zijn mogelijk. Als gevolg hiervan kan de hoeveelheid Biktarvy of de hoeveelheid van een ander geneesmiddel in uw

bloed worden beïnvloed. Hierdoor kan het zijn dat uw geneesmiddelen minder goed werken. Ook kunnen eventuele bijwerkingen verergeren. In sommige gevallen kan het zijn dat uw arts uw dosis moet aanpassen of de bloedspiegels wil controleren.

**Geneesmiddelen die u nooit samen met Biktarvy mag innemen:**

- **rifampicine** gebruikt voor behandeling van sommige bacteriële infecties zoals tuberculose
- **sint-janskruid** (*Hypericum perforatum*), een kruidengeneesmiddel dat wordt gebruikt om depressie en angst te behandelen, of producten waar sint-janskruid in zit.

→ Als u een van deze geneesmiddelen gebruikt, **neem Biktarvy dan niet en licht onmiddellijk uw arts in.**

**Neem contact op met uw arts als u een van de volgende middelen inneemt:**

- **geneesmiddelen voor de behandeling van hiv en/of hepatitis B**, die een van de volgende stoffen bevatten:
  - adefovirdipivoxil, atazanavir, bictegravir, emtricitabine, lamivudine, tenofovirafenamide of tenofoviridisoproxil
- **antibiotica, gebruikt voor de behandeling van bacteriële infecties**, die een van de volgende stoffen bevatten:
  - azitromycine, claritromycine, rifabutine of rifapentine
- **anticonvulsiva**, gebruikt voor de behandeling van epilepsie, die een van de volgende stoffen bevatten:
  - carbamazepine, oxcarbazepine, fenobarbital of fenytoïne
- **immunosuppressiva (middelen die het immuunsysteem onderdrukken)**, gebruikt om na een transplantatie de immuunrespons (natuurlijke afweer) van uw lichaam te regelen, die ciclosporine bevatten
- **geneesmiddelen voor de behandeling van maagzweren** die sucralfaat bevatten

→ **Neem contact op met uw arts als u een van deze geneesmiddelen inneemt.** Stop niet met uw behandeling zonder uw arts te raadplegen.

**Neem contact op met een arts of apotheker als u een van de volgende middelen inneemt:**

- **antacida (maagzuurremmende middelen)**, gebruikt voor de behandeling van maagzweren, brandend maagzuur of zuurreflux, die aluminium- en/of magnesiumhydroxide bevatten
- **mineraalsupplementen of vitaminen** die magnesium of ijzer bevatten

→ **Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u Biktarvy inneemt** als u een van de volgende geneesmiddelen inneemt.

- **Antacida en supplementen die aluminium en/of magnesium bevatten:** u moet Biktarvy innemen minstens 2 uur **voor** antacida of supplementen die aluminium en/of magnesium bevatten. Of u kunt Biktarvy minstens 2 uur **erna** met voedsel innemen. Maar als u zwanger bent, zie dan de rubriek *Zwangerschap en borstvoeding*.
- **IJzersupplementen:** u moet Biktarvy minstens 2 uur **voor** ijzersupplementen innemen of u kunt ze op welk moment dan ook samen met voedsel innemen. Maar als u zwanger bent, zie dan de rubriek *Zwangerschap en borstvoeding*.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.
- Vertel het uw arts onmiddellijk als u zwanger wordt en vraag naar de mogelijke voordelen en risico's van uw antiretrovirale therapie voor u en uw kind.
- **Antacida en supplementen die aluminium en/of magnesium bevatten:** tijdens uw zwangerschap moet u Biktarvy innemen minstens 2 uur **voor** of 6 uur **na** antacida, geneesmiddelen of supplementen die aluminium en/of magnesium bevatten.
- **Supplementen of geneesmiddelen die calcium en/of ijzer bevatten:** tijdens uw zwangerschap moet u Biktarvy innemen minstens 2 uur **voor** of 6 uur **na** supplementen of geneesmiddelen die calcium en/of ijzer bevatten. U kunt ze ook op welk moment dan ook innemen samen met voedsel.

Indien u tijdens uw zwangerschap Biktarvy heeft gebruikt, zal uw arts regelmatige bloedonderzoeken en andere diagnostische onderzoeken willen doen om de ontwikkeling van uw kind te controleren. Bij kinderen van wie de moeder nucleoside reversetranscriptaseremmers (NRTI's) heeft gebruikt tijdens de zwangerschap, woog het voordeel van de bescherming tegen hiv op tegen het risico op bijwerkingen.

**Geef geen borstvoeding tijdens behandeling met Biktarvy.** De reden hiervoor is dat bepaalde werkzame stoffen in dit geneesmiddel worden uitgescheiden in de moedermelk. Heeft u hiv? Geef dan geen borstvoeding. Het hiv-virus kan in uw moedermelk komen. Uw baby kan daardoor ook hiv krijgen. Geeft u borstvoeding? Of wilt u borstvoeding geven? **Vraag dan zo snel mogelijk aan uw arts of dit mag.**

## Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Biktarvy kan duizeligheid veroorzaken. Als u zich duizelig voelt wanneer u Biktarvy neemt, bestuur dan geen fiets, auto of ander voertuig en gebruik geen machines of gereedschap.

## Biktarvy bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

## 3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Biktarvy tabletten bestaan in twee sterkten. Uw arts zal de juiste tablet voor uw leeftijd en gewicht voorschrijven.

### De aanbevolen dosering is:

**Kinderen van 2 jaar en ouder, met een gewicht van ten minste 14 kg maar minder dan 25 kg:** elke dag één tablet, met of zonder voedsel (één tablet van 30 mg/120 mg/15 mg).

Vanwege de bittere smaak wordt aanbevolen niet op de tablet te kauwen of de tablet fijn te maken. Als u moeite heeft de tablet heel in te slikken, kunt u de tablet doormidden breken. Neem beide helften van de tablet na elkaar in om de volledige dosis in te nemen. Bewaar de doorgebroken tablet niet.

De breukstreep op de tablet is er alleen om u te helpen de tablet doormidden te breken als uw kind moeite heeft de tablet in zijn geheel in te slikken.

De multiverpakking voor 90 dagen bevat drie verpakkingen van 30 dagen.

→ **Raadpleeg een arts of apotheker als u een van de volgende middelen inneemt:**

- **antacida (maagzuurremmende middelen)**, gebruikt voor de behandeling van maagzweren, brandend maagzuur of zuurreflux, die aluminium- en/of magnesiumhydroxide bevatten
- **mineraalsupplementen of vitaminen** die magnesium of ijzer bevatten

→ **Zie rubriek 2 voor meer informatie** over inname van deze geneesmiddelen met Biktarvy.

Neem, als u wordt gedialyseerd, uw dagelijkse dosis Biktarvy nadat de dialyse is voltooid.

### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

Als u per ongeluk meer dan de aanbevolen dosis Biktarvy heeft ingenomen, kunt u een verhoogd risico lopen op bijwerkingen van dit geneesmiddel (zie rubriek 4, *Mogelijke bijwerkingen*).

Neem onmiddellijk contact op met uw arts of de afdeling Spoedeisende Eerste Hulp van het dichtstbijzijnde ziekenhuis. Houd de fles of doos met de tabletten bij u, zodat u eenvoudig kunt beschrijven wat u heeft ingenomen.

### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

Het is belangrijk dat u geen dosis Biktarvy overslaat.

Als u een dosis overslaat:

- **Als u dit ontdekt binnen 18 uur** na het tijdstip waarop u Biktarvy gewoonlijk inneemt, moet u de tablet zo spoedig mogelijk innemen. Neem de volgende dosis volgens uw normale schema.
- **Als u dit ontdekt na 18 uur of langer** na het tijdstip waarop u Biktarvy gewoonlijk inneemt, mag u de overgeslagen dosis niet meer innemen. Wacht en neem de volgende dosis op het normale tijdstip in.

**Als u binnen 1 uur na het innemen van Biktarvy braakt**, neem dan een nieuwe tablet in. Als u meer dan 1 uur na het innemen van Biktarvy braakt, hoeft u geen nieuwe tablet in te nemen tot aan de volgende geplande dosis.

### **Stop niet met het innemen van dit middel**

**Stop niet met het innemen van Biktarvy zonder met uw arts te overleggen.** Het stoppen met Biktarvy kan een ernstige invloed hebben op de werking van toekomstige behandelingen. Als u ongeacht om welke reden bent gestopt met Biktarvy, neem dan contact op met uw arts voordat u opnieuw begint met het innemen van Biktarvy tabletten.

**Als u bijna door uw voorraad Biktarvy heen bent**, vul hem dan aan bij uw arts of apotheker. Dat is erg belangrijk, aangezien de virusconcentratie kan oplopen als u de behandeling onderbreekt, zelfs voor een korte periode. Het kan dan moeilijker worden de ziekte te behandelen.

**Als u zowel hiv-infectie als hepatitis B heeft**, is het bijzonder belangrijk om niet te stoppen met uw behandeling met Biktarvy zonder eerst contact met uw arts te hebben. Eventueel moeten er gedurende een aantal maanden na het stoppen met de behandeling bloedonderzoeken bij u uitgevoerd worden. Bij sommige patiënten met gevorderde leverziekte of cirrose wordt stoppen van de behandeling afgeraden omdat dit tot een verslechtering van uw hepatitis kan leiden, wat levensbedreigend kan zijn.

→ **Licht uw arts onmiddellijk in** over nieuwe of ongebruikelijke verschijnselen na het stoppen met de behandeling, in het bijzonder verschijnselen die u met uw hepatitis B-infectie in verband brengt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### 4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

##### **Mogelijke bijwerkingen: licht onmiddellijk een arts in**

- **Verschijnselen van ontsteking of infectie.** Bij sommige patiënten met een voortgeschreden hiv-infectie (AIDS) die al eens opportunistische infecties hebben gehad (infecties die optreden bij patiënten met een zwak immuunsysteem), kunnen zich kort na het starten van een anti-hiv-therapie klachten en symptomen voordoen van een ontsteking door voorgaande infecties. Vermoedelijk zijn deze symptomen het gevolg van verbetering van de immuunrespons (natuurlijke afweer), waardoor het lichaam in staat is zich te weer te stellen tegen infecties die er eventueel, zonder duidelijke symptomen, al waren.
- **Auto-immuunaandoeningen**, wanneer het immuunsysteem gezond lichaamsweefsel aanvalt, kunnen ook optreden nadat u bent gestart met het innemen van geneesmiddelen voor hiv-infectie. Auto-immuunaandoeningen kunnen vele maanden na de start van de behandeling optreden. Let op symptomen van een infectie of andere symptomen, zoals:
  - spierzwakte
  - zwakte die begint in de handen en voeten en zich uitbreidt tot de romp
  - hartkloppingen, trillen of overmatige activiteit.

→ Als u een van deze symptomen of symptomen van ontsteking of infectie opmerkt, licht dan uw arts onmiddellijk in.

##### **Vaak voorkomende bijwerkingen**

*(komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)*

- depressie
- ongewone dromen
- hoofdpijn
- duizeligheid
- diarree
- misselijkheid
- vermoeidheid

##### **Soms voorkomende bijwerkingen**

*(komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)*

- bloedarmoede
- braken
- buikpijn
- problemen met spijsvertering die leiden tot klachten na maaltijden (*dyspepsie*)
- winderigheid (*flatulentie*)
- zwelling van het gezicht, de lippen, tong of keel (*angio-oedeem*)
- jeuk (*pruritus*)
- huiduitslag
- huiduitslag met hevige jeuk en bultjes (*netelroos, urticaria*)
- gewrichtspijn (*artralgie*)
- zelfmoordgedachten en zelfmoordpoging (vooral bij patiënten die eerder een depressie of problemen hebben gehad met hun geestelijke gezondheid)
- angst
- slaapstoornissen

*Uit bloedonderzoek kan ook blijken:*

- hogere gehalten van stoffen in het bloed genaamd bilirubine en/of serumcreatinine

### **Zelden voorkomende bijwerkingen**

(komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers)

- Stevens-Johnson-syndroom (SJS) is een ernstige, levensbedreigende aandoening die meestal begint met griepachtige klachten. Enkele dagen later verschijnen andere klachten zoals:
  - pijnlijke rode of paarse huid die verbrand lijkt en vervelt
  - blaren op uw huid, mond, neus en geslachtsdelen
  - rode, pijnlijke, waterende ogen

→ Als u een van deze klachten heeft, stop dan onmiddellijk met het gebruik van dit middel en vertel het direct aan uw arts.

→ Neem contact op met uw arts als een van de bijwerkingen ernstig wordt.

### **Andere effecten die gezien kunnen worden tijdens behandeling van hiv**

De frequentie van de volgende bijwerkingen is niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

- **Botproblemen.** Sommige patiënten die een combinatie van antiretrovirale geneesmiddelen krijgen zoals Biktarvy, kunnen een botaandoening ontwikkelen die *osteonecrose* wordt genoemd (afsterven van botweefsel veroorzaakt door verminderde bloedtoevoer naar het bot). Er zijn vele risicofactoren die de kans op ontwikkeling van deze aandoening vergroten, onder andere langdurig gebruik van dit type geneesmiddelen, gebruik van corticosteroïden, het drinken van alcohol, een zeer zwak immuunsysteem en overgewicht. Verschijnselen van osteonecrose zijn:
  - stijfheid in de gewrichten
  - pijn in de gewrichten (in het bijzonder in de heupen, knieën en schouders)
  - moeilijk kunnen bewegen

→ Als u een van deze symptomen opmerkt, neem dan contact op met uw arts.

Tijdens de hiv-behandeling kan er een toename in gewicht en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosewaarden optreden. Dit wordt gedeeltelijk veroorzaakt door een herstel van uw gezondheid en door uw levensstijl. In het geval van een stijging van de serumlipidenwaarden kan het soms worden veroorzaakt door de hiv-middelen zelf. Uw arts zal u op deze veranderingen testen.

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de fles of blisterstrips na {EXP}. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht. De fles zorgvuldig gesloten houden. Niet gebruiken als de verzegeling over de flesopening verbroken is of ontbreekt.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

**De werkzame stoffen in dit middel zijn** bictegravir, emtricitabine en tenofoviralfenamide. Elke Biktarvy tablet bevat bictegravirnatium, overeenkomend met 30 mg bictegravir, 120 mg emtricitabine en tenofoviralfenamidefumaat, overeenkomend met 15 mg tenofoviralfenamide.

### **De andere stoffen in dit middel zijn**

#### *Tabletkern*

Microkristallijne cellulose (E460), croscarmellose-natrium (E468), magnesiumstearaat (E470b).

#### *Filmomhulling*

Polyvinylalcohol (E203), titaandioxide (E171), macrogol (E1521), talk (E553b), rood ijzeroxide (E172), zwart ijzeroxide (E172).

### **Hoe ziet Biktarvy eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg filmomhulde tabletten zijn roze, capsulevormige filmomhulde tabletten met aan de ene kant van de tablet “BVY” gegraveerd en een breukstreep aan de andere kant van de tablet.

De tabletten worden in een fles geleverd. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Biktarvy wordt geleverd in flessen met 30 tabletten en in verpakkingen van 3 flessen met elk 30 tabletten. Elke fles bevat een silicagel droogmiddel dat in de fles moet blijven ter bescherming van uw tabletten. Het silicagel droogmiddel bevindt zich in een afzonderlijk zakje of busje en mag niet worden doorgeslikt.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Ierland

### **Fabrikant**

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

#### **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

**Danmark**

Gilead Sciences Sweden AB

Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

**Deutschland**

Gilead Sciences GmbH

Tel: + 49 (0) 89 899890-0

**Eesti**

Gilead Sciences Ireland UC

Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

**Ελλάδα**

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.

Τηλ: + 30 (0) 210 8930 100

**España**

Gilead Sciences, S.L.

Tel: + 34 (0) 91 378 98 30

**France**

Gilead Sciences

Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

**Hrvatska**

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**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

**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

**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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in .**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

## Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

### **Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg filmomhulde tabletten** bictegravir/emtricitabine/tenofovirafenamide

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

**Indien Biktarvy is voorgeschreven aan uw kind, houd er dan rekening mee dat alle informatie in deze bijsluiter aan uw kind is gericht (lees in dit geval “uw kind” in plaats van “u”).**

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Biktarvy en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Biktarvy en waarvoor wordt dit middel ingenomen?**

Biktarvy bevat drie werkzame stoffen:

- **bictegravir**, een antiretroviraal geneesmiddel dat bekend staat als een integrase-strengoverdrachtremmer (INSTI)
- **emtricitabine**, een antiretroviraal geneesmiddel, van een type dat bekend staat als een nucleoside reverse transcriptaseremmer (NRTI)
- **tenofovirafenamide**, een antiretroviraal geneesmiddel, van een type dat bekend staat als een nucleotide reverse transcriptaseremmer (NtRTI)

Biktarvy is een enkele tablet voor de behandeling van infectie met het humaan immunodeficiëntievirus 1 (hiv-1) bij volwassenen, adolescenten en kinderen van 2 jaar en ouder, met een gewicht van ten minste 14 kg.

Biktarvy verlaagt de hoeveelheid hiv in uw lichaam. Dit verbetert uw immuunsysteem (natuurlijke afweer) en vermindert het risico op het krijgen van ziektes die verband houden met hiv-infectie.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet innemen?**

- **U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel.** Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- **U gebruikt momenteel een van de volgende geneesmiddelen:**
  - **rifampicine** gebruikt voor behandeling van sommige bacteriële infecties zoals tuberculose
  - **sint-janskruid** (*Hypericum perforatum*), een kruidengeneesmiddel dat wordt gebruikt om depressie en angst te behandelen, of producten waar sint-janskruid in zit.

→ Als een van deze situaties op u van toepassing is, **neem Biktarvy dan niet en licht onmiddellijk uw arts in.**

**Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

**Neem contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt:**

- **Als u leverproblemen of een voorgeschiedenis van leverziekte, waaronder hepatitis, heeft.** Patiënten met een leverziekte, waaronder chronische hepatitis B of C, die worden behandeld met antiretrovirale middelen, hebben een hoger risico op ernstige en potentieel fatale levercomplicaties. Als u hepatitis B-infectie heeft, zal uw arts zorgvuldig overwegen wat voor u de beste behandelingsmethode is.
- **Als u hepatitis B-infectie heeft.** Leverproblemen kunnen verergeren nadat u stopt met het innemen van Biktarvy.  
→ Stop niet met het innemen van Biktarvy als u hepatitis B heeft. Neem eerst contact op met uw arts. Voor meer informatie, zie rubriek 3, *Stop niet met het innemen van dit middel.*
- **Als u een nieraandoening heeft gehad of als uit testen is gebleken dat er problemen zijn met uw nieren.** Wanneer er wordt begonnen met Biktarvy en tijdens de behandeling kan uw arts bloedonderzoek laten doen om de werking van uw nieren te controleren.

**Terwijl u Biktarvy inneemt**

Let nadat u bent begonnen met het innemen van Biktarvy op:

- **verschijnselen van ontsteking of infectie**
- **pijn en stijfheid in de gewrichten of botproblemen**

→ Als u een van deze symptomen opmerkt, **licht dan uw arts onmiddellijk in.** Voor meer informatie, zie rubriek 4, *Mogelijke bijwerkingen.*

Er bestaat een kans dat u nierproblemen ervaart wanneer u Biktarvy gedurende een langere periode gebruikt (zie *Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?*).

Met dit geneesmiddel kan een hiv-infectie niet worden genezen. Het is mogelijk dat u in de tijd dat u Biktarvy gebruikt toch infecties of andere ziektes krijgt die verband houden met hiv-infectie.

**Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

**Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen en jongeren** die minder dan 25 kg wegen, ongeacht hun leeftijd. Voor kinderen van 2 jaar en ouder die ten minste 14 kg, maar minder dan 25 kg wegen zijn er Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg filmomhulde tabletten verkrijgbaar. Het gebruik van Biktarvy bij kinderen jonger dan 2 jaar of met een gewicht van minder dan 14 kg is nog niet onderzocht.

Bij sommige kinderen in de leeftijd van 3 jaar tot jonger dan 12 jaar die een van de werkzame stoffen (tenofoviralfenamide) in Biktarvy hebben gekregen, is verlies van botmassa gemeld. De effecten op de botgezondheid op de lange termijn en het toekomstige risico op fracturen bij kinderen zijn onzeker. Uw arts zal de botgezondheid van uw kind waar nodig in de gaten houden.

**Neemt u nog andere geneesmiddelen in?**

**Neemt u naast Biktarvy nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker.** Wisselwerkingen van Biktarvy met andere geneesmiddelen zijn mogelijk. Als gevolg hiervan kan de hoeveelheid Biktarvy of de hoeveelheid van een ander geneesmiddel in uw

bloed worden beïnvloed. Hierdoor kan het zijn dat uw geneesmiddelen minder goed werken. Ook kunnen eventuele bijwerkingen verergeren. In sommige gevallen kan het zijn dat uw arts uw dosis moet aanpassen of de bloedspiegels wil controleren.

**Geneesmiddelen die u nooit samen met Biktarvy mag innemen:**

- **rifampicine** gebruikt voor behandeling van sommige bacteriële infecties zoals tuberculose
- **sint-janskruid** (*Hypericum perforatum*), een kruidengeneesmiddel dat wordt gebruikt om depressie en angst te behandelen, of producten waar sint-janskruid in zit.

→ Als u een van deze geneesmiddelen gebruikt, **neem Biktarvy dan niet en licht onmiddellijk uw arts in.**

**Neem contact op met uw arts als u een van de volgende middelen inneemt:**

- **geneesmiddelen voor de behandeling van hiv en/of hepatitis B**, die een van de volgende stoffen bevatten:
  - adefovirdipivoxil, atazanavir, bictegravir, emtricitabine, lamivudine, tenofovirafenamide of tenofoviridisoproxil
- **antibiotica, gebruikt voor de behandeling van bacteriële infecties**, die een van de volgende stoffen bevatten:
  - azitromycine, claritromycine, rifabutine of rifapentine
- **anticonvulsiva**, gebruikt voor de behandeling van epilepsie, die een van de volgende stoffen bevatten:
  - carbamazepine, oxcarbazepine, fenobarbital of fenytoïne
- **immunosuppressiva (middelen die het immuunsysteem onderdrukken)**, gebruikt om na een transplantatie de immuunrespons (natuurlijke afweer) van uw lichaam te regelen, die ciclosporine bevatten
- **geneesmiddelen voor de behandeling van maagzweren** die sucralfaat bevatten

→ **Neem contact op met uw arts als u een van deze geneesmiddelen inneemt.** Stop niet met uw behandeling zonder uw arts te raadplegen.

**Neem contact op met een arts of apotheker als u een van de volgende middelen inneemt:**

- **antacida (maagzuurremmende middelen)**, gebruikt voor de behandeling van maagzweren, brandend maagzuur of zuurreflux, die aluminium- en/of magnesiumhydroxide bevatten
- **mineraalsupplementen of vitaminen** die magnesium of ijzer bevatten

→ **Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u Biktarvy inneemt** als u een van de volgende geneesmiddelen inneemt.

- **Antacida en supplementen die aluminium en/of magnesium bevatten:** u moet Biktarvy innemen minstens 2 uur **voor** antacida of supplementen die aluminium en/of magnesium bevatten. Of u kunt Biktarvy minstens 2 uur **erna** met voedsel innemen. Maar als u zwanger bent, zie dan de rubriek *Zwangerschap en borstvoeding*.
- **IJzersupplementen:** u moet Biktarvy minstens 2 uur **voor** ijzersupplementen innemen of u kunt ze op welk moment dan ook samen met voedsel innemen. Maar als u zwanger bent, zie dan de rubriek *Zwangerschap en borstvoeding*.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.
- Vertel het uw arts onmiddellijk als u zwanger wordt en vraag naar de mogelijke voordelen en risico's van uw antiretrovirale therapie voor u en uw kind.
- **Antacida en supplementen die aluminium en/of magnesium bevatten:** tijdens uw zwangerschap moet u Biktarvy innemen minstens 2 uur **voor** of 6 uur **na** antacida, geneesmiddelen of supplementen die aluminium en/of magnesium bevatten.
- **Supplementen of geneesmiddelen die calcium en/of ijzer bevatten:** tijdens uw zwangerschap moet u Biktarvy innemen minstens 2 uur **voor** of 6 uur **na** supplementen of geneesmiddelen die calcium en/of ijzer bevatten. U kunt ze ook op welk moment dan ook innemen samen met voedsel.

Indien u tijdens uw zwangerschap Biktarvy heeft gebruikt, zal uw arts regelmatige bloedonderzoeken en andere diagnostische onderzoeken willen doen om de ontwikkeling van uw kind te controleren. Bij kinderen van wie de moeder nucleoside reversetranscriptaseremmers (NRTI's) heeft gebruikt tijdens de zwangerschap, woog het voordeel van de bescherming tegen hiv op tegen het risico op bijwerkingen.

**Geef geen borstvoeding tijdens behandeling met Biktarvy.** De reden hiervoor is dat bepaalde werkzame stoffen in dit geneesmiddel worden uitgescheiden in de moedermelk. Heeft u hiv? Geef dan geen borstvoeding. Het hiv-virus kan in uw moedermelk komen. Uw baby kan daardoor ook hiv krijgen. Geeft u borstvoeding? Of wilt u borstvoeding geven? **Vraag dan zo snel mogelijk aan uw arts of dit mag.**

## Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Biktarvy kan duizeligheid veroorzaken. Als u zich duizelig voelt wanneer u Biktarvy neemt, bestuur dan geen fiets, auto of ander voertuig en gebruik geen machines of gereedschap.

## Biktarvy bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

## 3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Biktarvy tabletten bestaan in twee sterkten. Uw arts zal de juiste tablet voor uw leeftijd en gewicht voorschrijven.

### De aanbevolen dosering is:

**Volwassenen, adolescenten en kinderen met een gewicht van ten minste 25 kg:** elke dag één tablet, met of zonder voedsel (één tablet van 50 mg/200 mg/25 mg).

Vanwege de bittere smaak wordt aanbevolen niet op de tablet te kauwen of de tablet fijn te maken. Als u moeite heeft de tablet heel in te slikken, kunt u de tablet doormidden breken. Neem beide helften van de tablet na elkaar in om de volledige dosis in te nemen. Bewaar de doorgebroken tablet niet.

De Biktarvy-blisterverpakking voor 30 dagen bevat vier blisterstrips met 7 tabletten en één blisterstrip met 2 tabletten. Om het innemen van uw medicatie gedurende 30 dagen te volgen, zijn de blisterstrips

met 7 tabletten voorzien van de dagen van de week en kunt u de betreffende dagen van de week opschrijven in de ruimtes op de blisterstrip met 2 tabletten.

De multiverpakking voor 90 dagen bevat drie verpakkingen van 30 dagen.

→ **Raadpleeg een arts of apotheker als u een van de volgende middelen inneemt:**

- **antacida (maagzuurremmende middelen)**, gebruikt voor de behandeling van maagzweren, brandend maagzuur of zuurreflux, die aluminium- en/of magnesiumhydroxide bevatten
- **mineraalsupplementen of vitaminen** die magnesium of ijzer bevatten

→ **Zie rubriek 2 voor meer informatie** over inname van deze geneesmiddelen met Biktarvy.

Neem, als u wordt gedialyseerd, uw dagelijkse dosis Biktarvy nadat de dialyse is voltooid.

**Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

Als u per ongeluk meer dan de aanbevolen dosis Biktarvy heeft ingenomen, kunt u een verhoogd risico lopen op bijwerkingen van dit geneesmiddel (zie rubriek 4, *Mogelijke bijwerkingen*).

Neem onmiddellijk contact op met uw arts of de afdeling Spoedeisende Eerste Hulp van het dichtstbijzijnde ziekenhuis. Houd de fles of doos met de tabletten bij u, zodat u eenvoudig kunt beschrijven wat u heeft ingenomen.

**Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

Het is belangrijk dat u geen dosis Biktarvy overslaat.

Als u een dosis overslaat:

- **Als u dit ontdekt binnen 18 uur** na het tijdstip waarop u Biktarvy gewoonlijk inneemt, moet u de tablet zo spoedig mogelijk innemen. Neem de volgende dosis volgens uw normale schema.
- **Als u dit ontdekt na 18 uur of langer** na het tijdstip waarop u Biktarvy gewoonlijk inneemt, mag u de overgeslagen dosis niet meer innemen. Wacht en neem de volgende dosis op het normale tijdstip in.

**Als u binnen 1 uur na het innemen van Biktarvy braakt**, neem dan een nieuwe tablet in. Als u meer dan 1 uur na het innemen van Biktarvy braakt, hoeft u geen nieuwe tablet in te nemen tot aan de volgende geplande dosis.

**Stop niet met het innemen van dit middel**

**Stop niet met het innemen van Biktarvy zonder met uw arts te overleggen.** Het stoppen met Biktarvy kan een ernstige invloed hebben op de werking van toekomstige behandelingen. Als u ongeacht om welke reden bent gestopt met Biktarvy, neem dan contact op met uw arts voordat u opnieuw begint met het innemen van Biktarvy tabletten.

**Als u bijna door uw voorraad Biktarvy heen bent**, vul hem dan aan bij uw arts of apotheker. Dat is erg belangrijk, aangezien de virusconcentratie kan oplopen als u de behandeling onderbreekt, zelfs voor een korte periode. Het kan dan moeilijker worden de ziekte te behandelen.

**Als u zowel hiv-infectie als hepatitis B heeft**, is het bijzonder belangrijk om niet te stoppen met uw behandeling met Biktarvy zonder eerst contact met uw arts te hebben. Eventueel moeten er gedurende een aantal maanden na het stoppen met de behandeling bloedonderzoeken bij u uitgevoerd worden. Bij sommige patiënten met gevorderde leverziekte of cirrose wordt stoppen van de behandeling afgeraden omdat dit tot een verslechtering van uw hepatitis kan leiden, wat levensbedreigend kan zijn.

→ **Licht uw arts onmiddellijk in** over nieuwe of ongebruikelijke verschijnselen na het stoppen met de behandeling, in het bijzonder verschijnselen die u met uw hepatitis B-infectie in verband brengt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### 4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

##### Mogelijke bijwerkingen: licht onmiddellijk een arts in

- **Verschijnselen van ontsteking of infectie.** Bij sommige patiënten met een voortgeschreden hiv-infectie (AIDS) die al eens opportunistische infecties hebben gehad (infecties die optreden bij patiënten met een zwak immuunsysteem), kunnen zich kort na het starten van een anti-hiv-therapie klachten en symptomen voordoen van een ontsteking door voorgaande infecties. Vermoedelijk zijn deze symptomen het gevolg van verbetering van de immunrespons (natuurlijke afweer), waardoor het lichaam in staat is zich teweer te stellen tegen infecties die er eventueel, zonder duidelijke symptomen, al waren.
- **Auto-immuunaandoeningen**, wanneer het immuunsysteem gezond lichaamssweefsel aanvalt, kunnen ook optreden nadat u bent gestart met het innemen van geneesmiddelen voor hiv-infectie. Auto-immuunaandoeningen kunnen vele maanden na de start van de behandeling optreden. Let op symptomen van een infectie of andere symptomen, zoals:
  - spierzwakte
  - zwakte die begint in de handen en voeten en zich uitbreidt tot de romp
  - hartkloppingen, trillen of overmatige activiteit.

→ Als u een van deze symptomen of symptomen van ontsteking of infectie opmerkt, licht dan uw arts onmiddellijk in.

##### Vaak voorkomende bijwerkingen

*(komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)*

- depressie
- ongewone dromen
- hoofdpijn
- duizeligheid
- diarree
- misselijkheid
- vermoeidheid

##### Soms voorkomende bijwerkingen

*(komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)*

- bloedarmoede
- braken
- buikpijn
- problemen met spijsvertering die leiden tot klachten na maaltijden (*dyspepsie*)
- winderigheid (*flatulentie*)
- zwelling van het gezicht, de lippen, tong of keel (*angio-oedeem*)
- jeuk (*pruritus*)
- huiduitslag
- huiduitslag met hevige jeuk en bultjes (*netelroos, urticaria*)
- gewrichtspijn (*artralgie*)
- zelfmoordgedachten en zelfmoordpoging (vooral bij patiënten die eerder een depressie of problemen hebben gehad met hun geestelijke gezondheid)
- angst
- slaapstoornissen

*Uit bloedonderzoek kan ook blijken:*

- hogere gehalten van stoffen in het bloed genaamd bilirubine en/of serumcreatinine

### **Zelden voorkomende bijwerkingen**

*(komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers)*

- Stevens-Johnson-syndroom (SJS) is een ernstige, levensbedreigende aandoening die meestal begint met griepachtige klachten. Enkele dagen later verschijnen andere klachten zoals:
  - pijnlijke rode of paarse huid die verbrand lijkt en vervelt
  - blaren op uw huid, mond, neus en geslachtsdelen
  - rode, pijnlijke, waterende ogen

→ Als u een van deze klachten heeft, stop dan onmiddellijk met het gebruik van dit middel en vertel het direct aan uw arts.

→ Neem contact op met uw arts als een van de bijwerkingen ernstig wordt.

### **Andere effecten die gezien kunnen worden tijdens behandeling van hiv**

De frequentie van de volgende bijwerkingen is niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

- **Botproblemen.** Sommige patiënten die een combinatie van antiretrovirale geneesmiddelen krijgen zoals Biktarvy, kunnen een botaandoening ontwikkelen die *osteonecrose* wordt genoemd (afsterven van botweefsel veroorzaakt door verminderde bloedtoevoer naar het bot). Er zijn vele risicofactoren die de kans op ontwikkeling van deze aandoening vergroten, onder andere langdurig gebruik van dit type geneesmiddelen, gebruik van corticosteroiden, het drinken van alcohol, een zeer zwak immuunsysteem en overgewicht. Verschijnselen van osteonecrose zijn:
  - stijfheid in de gewrichten
  - pijn in de gewrichten (in het bijzonder in de heupen, knieën en schouders)
  - moeilijk kunnen bewegen

→ Als u een van deze symptomen opmerkt, neem dan contact op met uw arts.

Tijdens de hiv-behandeling kan er een toename in gewicht en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosewaarden optreden. Dit wordt gedeeltelijk veroorzaakt door een herstel van uw gezondheid en door uw levensstijl. In het geval van een stijging van de serumlipidenwaarden kan het soms worden veroorzaakt door de hiv-middelen zelf. Uw arts zal u op deze veranderingen testen.

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de fles of blisterstrips na {EXP}. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

### **Fles**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht. De fles zorgvuldig gesloten houden. Niet gebruiken als de verzegeling over de flesopening verbroken is of ontbreekt.



**Blisterverpakking**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht. Niet gebruiken als de folie over de blisterverpakking gescheurd of doorboord is.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

**6. Inhoud van de verpakking en overige informatie****Welke stoffen zitten er in dit middel?**

**De werkzame stoffen in dit middel zijn** bictegravir, emtricitabine en tenofoviralfenamide. Elke Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg tablet bevat bictegravirnatium, overeenkomend met 50 mg bictegravir, 200 mg emtricitabine en tenofoviralfenamidefumaraat, overeenkomend met 25 mg tenofoviralfenamide.

**De andere stoffen in dit middel zijn***Tabletkern*

Microkristallijne cellulose (E460), croscarmellose-natrium (E468), magnesiumstearaat (E470b).

*Filmomhulling*

Polyvinylalcohol (E203), titaandioxide (E171), macrogol (E1521), talk (E553b), rood ijzeroxide (E172), zwart ijzeroxide (E172).

**Hoe ziet Biktarvy eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg filmomhulde tabletten zijn paars-bruine, capsulevormige filmomhulde tabletten met aan de ene kant “GSI” en aan de andere kant “9883” gegraveerd.

De tabletten kunnen in een fles of in een blisterverpakking worden geleverd. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

**Fles**

Biktarvy wordt geleverd in flessen met 30 tabletten en in verpakkingen van 3 flessen met elk 30 tabletten. Elke fles bevat een silicagel droogmiddel dat in de fles moet blijven ter bescherming van uw tabletten. Het silicagel droogmiddel bevindt zich in een afzonderlijk zakje of busje en mag niet worden doorgeslikt.

**Blisterverpakking**

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg tabletten worden ook geleverd in blisterverpakkingen met 30 tabletten en in multiverpakkingen van 3 dozen met elk 30 tabletten. Elke afzonderlijke verpakking bevat 4 x blisterstrips met 7 tabletten en 1 x blisterstrip met 2 tabletten. Elke blisterholte bevat een droogmiddel dat niet mag worden verwijderd of doorgeslikt.

**Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Ierland

**Fabrikant**

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

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

**Ireland**

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

**Slovenija**

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

**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

**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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in .**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees  
Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.