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 bictegravirnatrium, overeenkomend met 30 mg bictegravir, 120 mg emtricitabine en tenofoviralafenamidefumaraat, overeenkomend met 15 mg tenofoviralafenamide.

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg filmomhulde tabletten

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

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 ≥ 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 ≥ 35 kg en een geschatte creatinineklaring (CrCl) ≥ 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 ≥ 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 en gewicht is er in sommige gevallen bewijs voor een effect van de behandeling. 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 tenofoviralafenamide bevatten. Een potentieel risico op nefrotoxiciteit als gevolg van chronische blootstelling aan lage tenofovirconcentraties vanwege dosering met tenofoviralafenamide 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 + tenofoviralafenamide 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, zink 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 ijzer- en/of zinksupplementen 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 ≥ 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 kationtransporteiwit 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.

Tenofoviralafenamide

Tenofoviralafenamide 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 tenofoviralafenamide. Geneesmiddelen die de P-gp-activiteit induceren (bijv. rifabutine, carbamazepine, fenobarbital) zullen naar verwachting de absorptie van tenofoviralafenamide verlagen. Dit leidt tot een verlaagde plasmaconcentratie van tenofoviralafenamide, 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 tenofoviralafenamide verhogen.

Tenofoviralafenamide 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_{max}, C_{min}**	**Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met Biktarvy**
KRUIDENGENEESMIDDELEN		
Sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) (inductie van CYP3A, UGT1A1 en P-gp)	Interacties met componenten van Biktarvy zijn niet onderzocht. Gelijktijdige toediening kan de plasmaconcentraties van bictegravir en tenofoviralafenamide verlagen.	Gelijktijdige toediening met sint-janskruid is gecontra-indiceerd vanwege het effect van sint-janskruid op de bictegravir-component van Biktarvy.
ANTI-INFECTIVA		
Antimycobacteriële middelen		
Rifampicine (600 mg eenmaal daags), bictegravir[1] (inductie van CYP3A, UGT1A1 en P-gp)	Bictegravir: AUC: ↓ 75% C_{max}: ↓ 28% Interactie met tenofoviralafenamide niet onderzocht. Gelijktijdige toediening van rifampicine kan de plasmaconcentraties van tenofoviralafenamide verlagen.	Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd vanwege het effect van rifampicine op de bictegravir-component van Biktarvy.
Rifabutine (300 mg eenmaal daags), bictegravir[1] (inductie van CYP3A en P-gp)	Bictegravir: AUC: ↓ 38% C_{min}: ↓ 56% C_{max}: ↓ 20% Interactie met tenofoviralafenamide niet onderzocht. Gelijktijdige toediening van rifabutine kan de plasmaconcentraties van tenofoviralafenamide verlagen.	Gelijktijdige toediening wordt niet aanbevolen wegens de verwachte verlaging van de concentratie van tenofoviralafenamide.
Rifapentine (inductie van CYP3A en P-gp)	Interacties met componenten van Biktarvy zijn niet onderzocht. Gelijktijdige toediening van rifapentine kan de plasmaconcentraties van bictegravir en tenofoviralafenamide verlagen.	Gelijktijdige toediening wordt niet aanbevolen.

Antivirale middelen tegen hiv-1		
Atazanavir (300 mg eenmaal daags), cobicistat (150 mg eenmaal daags), bictegravir[1] (remming van CYP3A, UGT1A1 en P-gp/BCRP)	Bictegravir: AUC: ↑ 306% C_{max}: ↔	Gelijktijdige toediening wordt niet aanbevolen.
Atazanavir (400 mg eenmaal daags), bictegravir[1] (remming van CYP3A en UGT1A1)	Bictegravir: AUC: ↑ 315% C_{max}: ↔	
Antivirale middelen tegen hepatitis C-virus		
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg eenmaal daags), bictegravir/emtricitabine/ tenofovir-alafenamide[2]	Bictegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Tenofoviralafenamide: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Ledipasvir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Sofosbuvir-metaboliet GS-331007: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	Gelijktijdige toediening geeft geen aanleiding tot dosisaanpassing.
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 + 100 mg[3] eenmaal daags), bictegravir/emtricitabine/ tenofovir-alafenamide (remming van P-gp/BCRP)	Bictegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Tenofoviralafenamide: AUC: ↑ 57% C_{max}: ↑ 28% Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Sofosbuvir-metaboliet GS-331007: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Voxilaprevir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	Gelijktijdige toediening geeft geen aanleiding tot dosisaanpassing.
Antimycotica		

Voriconazol (300 mg tweemaal daags), bictegravir[1] (remming van CYP3A)	Bictegravir: AUC: ↑ 61% C_{max}: ↔	Gelijktijdige toediening geeft geen aanleiding tot dosisaanpassing.
Itraconazol Posaconazol (remming van P-gp/BCRP)	Interacties met componenten van Biktarvy zijn niet onderzocht. Bij gelijktijdige toediening van itraconazol of posaconazol kunnen de plasmaconcentraties van bictegravir stijgen.	
Macroliden		
Azitromycine Claritromycine (remming van P-gp)	Interactie niet onderzocht. Bij gelijktijdige toediening van azitromycine of claritromycine kunnen de plasmaconcentraties van bictegravir stijgen.	Voorzichtigheid wordt aanbevolen vanwege het potentiële effect van deze geneesmiddelen op de bictegravir-component van Biktarvy.
ANTICONVULSIVA		
Carbamazepine (getitreerd van 100 mg tot 300 mg tweemaal daags), emtricitabine/ tenofoviralafenamide[4] (inductie van CYP3A, UGT1A1 en P-gp)	Tenofoviralafenamide: AUC: ↓ 54% C_{max}: ↓ 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 tenofoviralafenamide verlagen.	Gelijktijdige toediening wordt niet aanbevolen.
ANTACIDA, SUPPLEMENTEN EN GEBUFFERDE GENEESMIDDELEN		
Magnesium/aluminium-bevattende antacidumsuspensie (enkelvoudige dosis van 20 ml[5]), bictegravir (chelatie met meerwaardige kationen)	Bictegravir (antacidumsuspensie 2 uur eerder, nuchter): AUC: ↓ 52% C_{max}: ↓ 58% Bictegravir (antacidumsuspensie na 2 uur, nuchter): AUC: ↔ C_{max}: ↔ Bictegravir (gelijktijdige toediening, nuchter): AUC: ↓ 79% C_{max}: ↓ 80% Bictegravir (gelijktijdige toediening, met voedsel): AUC: ↓ 47% C_{max}: ↓ 49%	*Voor niet-zwangere patiënten:* 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. *Voor zwangere patiënten:* 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.
Zink (chelatie met meerwaardige kationen)	Interacties met componenten van Biktarvy zijn niet onderzocht. Gelijktijdige toediening kan de plasmaconcentraties van bictegravir verlagen.	*Voor niet-zwangere patiënten:* Biktarvy moet minstens 2 uur voor orale geneesmiddelen of supplementen die zink bevatten, of op welk tijdstip dan ook gelijktijdig met voedsel worden toegediend. *Voor zwangere patiënten:* Biktarvy moet minstens 2 uur voor, of 6 uur na het innemen van orale geneesmiddelen of supplementen die zink bevatten, worden toegediend. Als alternatief kunnen Biktarvy en orale geneesmiddelen of supplementen die zink bevatten, op welk tijdstip dan ook samen met voedsel worden ingenomen.

Ferrofumaraat (enkelvoudige dosis van 324 mg), bictegravir (chelatie met meerwaardige kationen)	Bictegravir (gelijktijdige toediening, nuchter): AUC: ↓ 63% C_{max}: ↓ 71% Bictegravir (gelijktijdige toediening, met voedsel): AUC: ↔ C_{max}: ↓ 25%	*Voor niet-zwangere patiënten:* Biktarvy moet minstens 2 uur voor orale geneesmiddelen of supplementen die ijzer bevatten, of op welk tijdstip dan ook gelijktijdig met voedsel worden toegediend. *Voor zwangere patiënten:* 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.
Calciumcarbonaat (enkelvoudige dosis van 1.200 mg), bictegravir (chelatie met meerwaardige kationen)	Bictegravir (gelijktijdige toediening, nuchter): AUC: ↓ 33% C_{max}: ↓ 42% Bictegravir (gelijktijdige toediening, met voedsel): AUC: ↔ C_{max}: ↔	*Voor niet-zwangere patiënten:* Biktarvy en calciumbevattende orale geneesmiddelen of supplementen kunnen samen worden genomen, ongeacht de inname van voedsel. *Voor zwangere patiënten:* 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 bictegravir verlagen.	Gelijktijdige toediening wordt niet aanbevolen.
ANTIDEPRESSIVA		
Sertraline (enkelvoudige dosis van 50 mg), tenofoviralafenamide[6]	Tenofoviralafenamide: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Sertraline: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Er wordt geen interactie met bictegravir en emtricitabine verwacht.	Gelijktijdige toediening geeft geen aanleiding tot dosisaanpassing.
Immunosuppressiva		
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 bictegravir als tenofoviralafenamide.	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.
ORALE ANTIDIABETICA		
Metformine (500 mg tweemaal daags), bictegravir/emtricitabine/ tenofovir-alafenamide (remming van OCT2/MATE1)	Metformine: AUC: ↑ 39% C_{min}: ↑ 36% C_{max}: ↔	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.
ORALE ANTICONCEPTIVA		

Norgestimaat (0,180/0,215/0,250 mg eenmaal daags)/ ethinylestradiol (0,025 mg eenmaal daags)/ bictegravir[1]	Norelgestromine: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Norgestrel: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Ethinylestradiol: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	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 [4]		
SEDATIVA/HYPNOTICA		
Midazolam (2 mg, orale stroop, eenmalige dosis), bictegravir/emtricitabine/ tenofoviralafenamide	Midazolam: AUC: ↔ C_{max}: ↔	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 tenofoviralafenamide, 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 tenofoviralafenamide 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 in de moedermelk wordt uitgescheiden. Emtricitabine wordt uitgescheiden in de moedermelk. Gepubliceerde gegevens suggereren dat tenofoviralafenamide in kleine hoeveelheden in de moedermelk wordt uitgescheiden. De relatieve dosis van het kind wordt geschat op minder dan 0,1% van de maternale dosis aangepast naar het gewicht. 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.

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 tenofoviralafenamide 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 (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1.000, < 1/100) en zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000).

Tabel 2: Lijst van de bijwerkingen in tabelvorm[1]

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

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 + tenofoviralafenamide 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 tenofoviralafenamide 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] µmol/l), 0,11 (0,04; 0,19) mg/dl (9,7 [3,5; 16,8] µmol/l) en 0,12 (0,06; 0,21) mg/dl (10,6 [5,3; 18,6] µmol/l) bij aanvang tot week 144 in respectievelijk de Biktarvy-, abacavir/dolutegravir/lamivudine- en dolutegravir + emtricitabine/tenofoviralafenamide-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%) (≥ 1,0 tot 2,5 x 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 ≥ 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 ≥ 25 kg tot en met week 96 (48 weken durende hoofdfase en 48 weken durende verlengingsfase) en bij 22 kinderen van ≥ 2 jaar oud en een gewicht van ≥ 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 tenofoviralafenamide bevatten, zijn verminderingen in BMD van de wervelkolom en de TBLH ≥ 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 ≥ 65 jaar (evaluatie van 86 met hiv-1 geïnfecteerde proefpersonen met virologische suppressie in de leeftijd ≥ 65 jaar) omvatten 111 patiënten in de leeftijd ≥ 65 jaar die Biktarvy kregen. Bij deze patiënten werden geen verschillen in het veiligheidsprofiel van Biktarvy waargenomen.

Patiënten met nierfunctiestoornis
De veiligheid van emtricitabine + tenofoviralafenamide 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 ($eGFR_{CG}$ < 15 ml/min) die chronische hemodialyse ondergingen, gedurende 96 weken emtricitabine + tenofoviralafenamide 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:

België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

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

Werkingsmechanisme 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 emtricitabinetrifosfaat te vormen. Emtricitabinetrifosfaat 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 monocytaire/macrofagocytaire 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 celkweken 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-cellijn 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 celkweken 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 monocytaire/macrofagocytaire cellen en CD4+-T-lymfocyten. De EC_{50}-waarden voor tenofoviralafenamide lagen tussen 2,0 en 14,7 nM. Tenofoviralafenamide vertoonde antivirale werking in celkweken 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 celkweek 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 celkweek geselecteerd en hadden M184V/I-mutaties in hiv-1-RT.

Hiv-1-isolaten met verminderde gevoeligheid voor tenofoviralafenamide zijn in celkweek 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 ≥ 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 ≥ 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 tenofoviralafenamide 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 ≤ 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 tenofoviralafenamide.

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/tenofoviralafenamide (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/tenofoviralafenamide (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 $\log_{10}$ kopieën/ml (bereik 1,3-6,6). De gemiddelde CD4+-celtelling bij aanvang was 460 cellen/mm^3 (bereik 0-1.636) en 11% had een CD4+-celtelling van minder dan 200 cellen/mm^3. 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[a] en week 144[b]

	Week 48			Week 144		
	B/F/TAF (n = 634)[c]	**ABC/DTG/ 3TC (n = 315)[d]**	**DTG + F/TAF (n = 325)[e]**	**B/F/TAF (n = 634)[c]**	**ABC/DTG/ 3TC (n = 315)[d]**	**DTG + F/TAF (n = 325)[e]**
Hiv-1-RNA < 50 kopieën/ml	91%	93%	93%	82%	84%	84%
Verschil 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%)
Hiv-1-RNA ≥ 50 kopieën/ml[f]	3%	3%	1%	3%	3%	3%
Geen virologische gegevens in het week 48 of 144-venster	6%	4%	6%	16%	13%	13%
Onderzoeksgeneesmiddel gestaakt vanwege bijwerking of overlijden[g]	< 1%	1%	1%	2%	2%	3%
Onderzoeksgeneesmiddel gestaakt om andere redenen en laatste beschikbare waarde voor hiv-1-RNA < 50 kopieën/ml[h]	4%	3%	4%	13%	11%	9%
Ontbrekende gegevens in venster, maar het onderzoeksgeneesmiddel wordt nog ingenomen	2%	< 1%	1%	1%	< 1%	1%
Aandeel (%) patiënten met hiv-1-RNA < 50 kopieën/ml per subgroep						
Naar uitgangswaarde van virale belasting ≤ 100.000 kopieën/ml > 100.000 kopieën/ml	 92% 87%	 94% 90%	 93% 94%	 82% 79%	 86% 74%	 84% 83%
Naar uitgangswaarde van CD4+-celtelling < 200 cellen/mm^3 ≥ 200 cellen/mm^3	 90% 91%	 81% 94%	 100% 92%	 80% 82%	 69% 86%	 91% 83%
Hiv-1-RNA < 20 kopieën/ml	85%	87%	87%	78%	82%	79%

ABC = abacavir DTG = dolutegravir 3TC = lamivudine F/TAF = emtricitabine/tenofoviralafenamide
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/tenofoviralafenamide. 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^3 in de gepoolde B/F/TAF-, abacavir/dolutegravir/lamivudine- en dolutegravir + emtricitabine/tenofoviralafenamide-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^3 (bereik 124-2.444).

In onderzoek GS-US-380-1878 werden de werkzaamheid en veiligheid van het overschakelen van ofwel abacavir/lamivudine, ofwel emtricitabine/tenofovirdisoproxilfumaraat (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^3 (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/tenofovirdisoproxilfumaraat 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[a]

	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)**
Hiv-1-RNA < 50 kopieën/ml	94%	95%	92%	89%
Verschil in behandelingen (95%-BI)	-1,4% (-5,5% tot 2,6%)		3,2% (-1,6% tot 8,2%)	
Hiv-1-RNA ≥ 50 kopieën/ml[b]	1%	< 1%	2%	2%
Verschil in behandelingen (95%-BI)	0,7% (-1,0% tot 2,8%)		0,0% (-2,5% tot 2,5%)	
Geen virologische gegevens in het week 48-venster	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[c]	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^3 bij patiënten die op B/F/TAF overschakelden en 4 cellen/mm^3 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^3 bij patiënten die op B/F/TAF overschakelden en 0 cellen/mm^3 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 neonaat-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^3 (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^3. 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^3 (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^3. 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^3 (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^3, 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 pediatrisch 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 µg/ml (22,9%), AUC_{tau} = 102 µg•u/ml (26,9%) en C_{dal} = 2,61 µg/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 µg/ml (34,7%), AUC_{tau} = 12,3 µg•u/ml (29,2%) en C_{dal} = 0,096 µg/ml (37,4%).

Tenofoviralafenamide 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 tenofoviralafenamide met een matig vette (~600 kcal, 27% vet) en een vetrijke maaltijd (~800 kcal, 50% vet) tot een toename van de AUC_{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 tenofoviralafenamide C_{max} = 0,121 µg/ml (15,4%) en AUC_{tau} = 0,142 µg•u/ml (17,3%).

Distributie

In-vitro-binding van bictegravir aan humane plasma-eiwitten was > 99% (vrije fractie ~0,25%). De ratio van de concentratie bictegravir 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 bictegravir bij mensen. *In-vitro*-fenotyperingsonderzoeken toonden aan dat bictegravir hoofdzakelijk door CYP3A en UGT1A1 gemetaboliseerd wordt. Na orale toediening van een enkelvoudige dosis [^{14}C]-bictegravir 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 bictegravir en andere minder belangrijke oxidatieve metabolieten en hun fase II-conjugaten. De renale klaring van de onveranderde moederverbinding was minimaal.

Na toediening van [^{14}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

Bictegravir wordt hoofdzakelijk geëlimineerd via metabolisering in de lever. Renale uitscheiding van intact bictegravir is een minder belangrijke route (~1% van de dosis). De plasmahalfwaardetijd van bictegravir 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 tenofoviralafenamide 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 tenofoviralafenamide of de metaboliet daarvan, tenofovir, waargenomen bij patiënten met een lichte, matige of ernstige leverfunctiestoornis.

Nierfunctiestoornis:
Ernstige nierfunctiestoornis (geschatte creatinineklaring ≥ 15 en < 30 ml/minuut)
Er zijn in fase 1-onderzoeken geen klinisch relevante verschillen waargenomen in de farmacokinetiek van bictegravir, tenofoviralafenamide of tenofovir tussen gezonde proefpersonen en proefpersonen met een ernstige nierfunctiestoornis (geschatte CrCl ≥ 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 µg•u/ml) dan bij personen met een normale nierfunctie (11,8 µg•u/ml). De veiligheid van Biktarvy is niet vastgesteld bij personen met een geschatte creatinineklaring ≥ 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 + tenofoviralafenamide 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 tenofoviralafenamide 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_{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 tenofoviralafenamide 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 (≥ 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 tenofoviralafenamide.

Pediatrische patiënten
In onderzoek GS-US-380-1474 waren de gemiddelde C_{max} van bictegravir en blootstellingen aan emtricitabine en tenofoviralafenamide (AUC en/of C_{max}), bereikt bij 50 kinderen van 6 tot < 12 jaar oud (≥ 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, tenofoviralafenamide en tenofovir bij kinderen, adolescenten en volwassenen worden weergegeven in tabel 5.

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

	Kinderen van ≥ 2 jaar oud ≥ 14 tot < 25 kg[a]	Kinderen van 6 tot < 12 jaar oud ≥ 25 kg[a]	Adolescenten van 12 tot < 18 jaar oud ≥ 35 kg[a]	Volwassenen[b]
	B/F/TAF (30 mg/120 mg/15 mg)	B/F/TAF (50 mg/200 mg/25 mg)		
	n = 12	n = 25	n = 24	n = 77
BIC				
AUC_{tau} (ng•u/ml)	108 364,5 (22,9)	121 034,2 (36,4)	109 668,1 (30,6)	94 227,1 (34,7)
C_{max} (ng/ml)	10 040,0 (19,9)	10 988,8 (28,3)	8 087,1 (29,9)	6 801,6 (30,1)
C_{tau} (ng/ml)	1 924,5 (78,3)[c]	2 366,6 (78,8)[d]	2 327,4 (48,6)	2 256,7 (47,3)[g]
FTC				
AUC_{tau} (ng•u/ml)	14 991,2 (21,9)	17 565,1 (36,9)	13 579,1 (21,7)	12 293,6 (29,2)
C_{max} (ng/ml)	3 849,2 (34,7)	3 888,4 (31,0)	2 689,2 (34,0)	2 127,0 (34,7)
C_{tau} (ng/ml)	210,3 (242,9)[c]	226,7 (322,8)[d]	64,4 (25,0)	96,0 (37,4)[h]
TAF				
AUC_{tau} (ng•u/ml)	305,4 (42,6)	434,5 (94,9)[e]	347,9 (113,2)[f]	229,3 (63,0)
C_{max} (ng/ml)	413,8 (31,0)	581,8 (99,9)[d]	333,9 (110,6)	276,5 (62,4)
C_{tau} (ng/ml)	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.
TFV				
AUC_{tau} (ng•u/ml)	326,6 (23,8)	427,7 (28,5)	333,5 (31,5)	292,6 (27,4)[i]
C_{max} (ng/ml)	21,9 (29,2)	35,5 (89,0)	24,0 (64,2)	15,2 (26,1)[i]
C_{tau} (ng/ml)	10,3 (30,5)[c]	14,0 (30,2)[d]	11,1 (32,4)	10,6 (28,5)[i]

BIC = bictegravir; FTC = emtricitabine; TAF = tenofoviralafenamidefumaraat; 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 tenofoviralafenamide 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 tenofoviralafenamide 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 tenofoviralafenamide 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
Bictegravir			
C_{max} (µg per ml)	5,37 (25,9)	11,0 (24,9)	6,15 (22,9)[b]
AUC_{tau} (µg•h per ml)	60,2 (29,1)	148 (28,5)	102 (26,9)[b]
Ongebonden AUC_{tau}[a] (µg•h per ml)	0,219 (33,9)	0,374 (32,2)	n.b.
C_{dal} (µg per ml)	1,07 (41,7)	3,64 (34,1)	2,61 (35,2)[b]
Emtricitabine			
C_{max} (µg per ml)	2,59 (26,5)	3,36 (26,9)	2,13 (34,7)[c]
AUC_{tau} (µg•h per ml)	10,4 (20,3)	15,3 (21,9)	12,3 (29,2)[c]
C_{dal} (µg per ml)	0,05 (27,2)	0,08 (33,7)	0,096 (37,4)[c]
Tenofovir Alafenamide			
C_{max} (µg per ml)	0,27 (42,1)	0,49 (52,5)	0,121 (15,4)[d]
AUC_{tau} (µg•h per ml)	0,21 (45,0)	0,30 (31,8)	0,142 (17,3)[d]
Ongebonden AUC_{tau}[a] (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_{tau} 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 tenofoviralafenamide bij ratten en honden duidden 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 tenofoviralafenamide en tenofovir die respectievelijk ongeveer 14 en 43 maal hoger waren dan na toediening van B/F/TAF te verwachten is.

Tenofoviralafenamide was niet mutageen of clastogeen in conventionele genotoxiciteitstests.

Aangezien er een lagere blootstelling aan tenofovir is bij ratten en muizen na de toediening van tenofoviralafenamide 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

12/2025

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