

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Biktarvy 50 mg / 200 mg / 25 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää biktegraviirinatriumia määrän, joka vastaa 50 mg biktegraviiria, 200 mg emtrisitabiinia ja tenofoviiralafenamidifumaraattia määrän, joka vastaa 25 mg tenofoviiralafenamidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti).

Purppuranruskea, kapselin muotoinen kalvopäällysteinen tabletti, jossa on toisella puolella merkintä ”GSI” ja toisella puolella ”9883”. Tabletti on kooltaan noin 15 mm × 8 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Biktarvy on tarkoitettu ihmisen tyypin 1 immuunikatoviruksen (HIV-1) aiheuttaman infektion hoitoon aikuisilla silloin, kun ei ole olemassa olevaa tai aikaisempaa näyttöä viruksen resistenssistä integraasin estäjien luokalle, emtrisitabiinille tai tenofoviirille (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon saa aloittaa HIV-infektion hoitoon perehtynyt lääkäri.

Annostus

Yksi tabletti kerran vuorokaudessa.

Unohtuneet annokset

Jos potilas unohtaa ottaa Biktarvy-annoksen ja muistaa sen 18 tunnin kuluessa annoksen normaalista ottamisajankohdasta, hänen on otettava Biktarvy-annos mahdollisimman pian ja seuraava annos normaalin annostusaikataulun mukaisesti. Jos unohtamisesta on kulunut yli 18 tuntia, potilaan ei pidä ottaa unohtunutta annosta, vaan hänen on otettava seuraava annos normaalin annostusaikataulun mukaisesti.

Jos potilas oksentaa 1 tunnin kuluessa Biktarvy-valmisteen ottamisesta, hänen on otettava toinen tabletti. Jos potilas oksentaa yli 1 tunnin kuluttua Biktarvy-valmisteen ottamisesta, hänen ei tarvitse ottaa toista Biktarvy-annosta ennen seuraavaa normaalin aikataulun mukaista annosta.

Iäkkäät

Tietoja Biktarvy-valmisteen käytöstä 65 vuotta täyttäneillä potilailla on vain vähän. Biktarvy-valmisteen annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäillä potilailla (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Biktarvy-valmisteen annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joiden arvioitu kreatiniinin poistuma (CrCl) on ≥ 30 ml/min.

Biktarvy-hoidon aloittamista ei suositella potilaille, joiden arvioitu CrCl on alle 30 ml/min, koska Biktarvy-valmisteen käytöstä tässä potilasryhmässä ei ole saatavilla riittävästi tietoa (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Biktarvy-valmisteen annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä (Child-Pugh-luokka A) tai kohtalainen (Child-Pugh-luokka B) maksan vajaatoiminta. Biktarvy-valmistetta ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka C); siksi Biktarvy-valmistetta ei suositella käytettäväksi potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Biktarvy-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta

Biktarvy-tabletit voidaan ottaa aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan (ks. kohta 5.2). Kalvopäällysteisiä tabletteja ei saa pureskella, murskata tai puolittaa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Samanaikainen käyttö rifampisiin ja mäkikuisman (*Hypericum perforatum*) kanssa (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tehokkaan antiretroviraalisella hoidolla toteutetun virussuppression on osoitettu olennaisesti vähentävän sukupuoliteitse tapahtuvan tartunnan riskiä. Silti tartunnan riskiä ei voida täysin sulkea pois. Kansallisten suositusten mukaisista varoitoimenpiteistä on huolehdittava tartuntojen ehkäisemiseksi.

Potilaat, joilla on samanaikaisesti HIV- ja hepatiitti B- tai hepatiitti C -virusinfektio

Vaikeiden ja mahdollisesti kuolemaan johtavien maksaan kohdistuvien haittavaikutusten riski on suurempi antiretroviraalista hoitoa saavilla kroonista hepatiitti B:tä tai hepatiitti C:tä sairastavilla potilailla.

Biktarvy-valmisteen turvallisuudesta ja tehosta potilailla, joilla on samanaikaisesti HIV-1- ja hepatiitti C -virusinfektio (HCV-infektio), on vain vähän tietoja.

Biktarvy sisältää tenofoviirialafenamidia, joka tehoaa hepatiitti B -virukseen (HBV).

Biktarvy-hoidon lopettamiseen potilailla, joilla on samanaikaisesti HIV- ja HBV-infektio, saattaa liittyä hepatiitin vaikeita akuutteja pahenemisjaksoja. Potilaita, joilla on samanaikaisesti HIV- ja HBV-infektio ja jotka lopettavat Biktarvy-hoidon, on seurattava tarkoin sekä kliinisesti että laboratoriokokein vähintään usean kuukauden ajan hoidon päätyttyä.

Maksasairaus

Biktarvy-valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu potilailla, joilla on merkittävä maksasairaus.

Potilailla, joilla jo entuudestaan on maksan toimintahäiriö, mukaan lukien potilaat, joilla on krooninen aktiivinen hepatiitti, maksan toiminnan poikkeavuuksia esiintyy useammin antiretroviraalisen yhdistelmähoidon (CART) aikana. Siitä syystä heitä on seurattava vakiintuneen hoitokäytännön mukaisesti. Jos tällaisilla potilailla todetaan viitteitä maksasairauden pahenemisesta, hoidon keskeyttämistä tai lopettamista on harkittava.

Paino ja metaboliset parametrit

Antiretroviraalisen hoidon aikana saattaa ilmetä painon nousua sekä veren lipidi- ja glukoosiarvojen suurenemista. Tällaiset muutokset saattavat osittain liittyä hoitotasapainoon ja elämäntapaan. Lipidien kohdalla on joissakin tapauksissa näyttöä siitä, että syynä on lääkehoito, kun taas vahvaa näyttöä minkään tietyn hoidon vaikutuksesta painon nousuun ei ole. Veren lipidi- ja glukoosiarvojen seurannan osalta viitataan HIV-infektion hoitosuosituksiin. Rasva-aineenvaihdunnan häiriöitä on hoidettava kliinisen käytännön mukaisesti.

Mitokondrioiden toimintahäiriö *in utero* -altistuksen jälkeen

Nukleos(t)idianalogit voivat vaikuttaa mitokondrioiden toimintaan eriasteisesti, mikä on havaittavissa selvimmin käytettäessä stavudiinia, didanosinia ja tsidovudiinia. HIV-negatiivisilla pikkulapsilla, jotka ovat altistuneet nukleosidianalogeille *in utero* ja/tai synnytyksen jälkeen, on raportoitu mitokondrioiden toimintahäiriöitä; nämä raportit ovat koskeneet lähinnä tsidovudiinia sisältäviä hoito-ohjelmia. Tärkeimpiä raportoituja haittavaikutuksia ovat hematologiset häiriöt (anemia, neutropenia) ja metaboliset häiriöt (hyperlaktatemia, lipaasiarvon nousu). Nämä haitat ovat usein olleet ohimeneviä. Viiveellä ilmaantuvia neurologisia häiriöitä (lisääntynyt lihasjänteys, kouristukset, poikkeava käytös) on raportoitu harvoin. Toistaiseksi ei tiedetä, ovatko tällaiset neurologiset häiriöt pysyviä vai ohimeneviä. Nämä havainnot on huomioitava kaikkien sellaisten nukleos(t)idianalogeille *in utero* altistuneiden lasten kohdalla, joilla ilmenee vaikeita kliinisiä (erityisesti neurologisia) löydöksiä, joiden syy on tuntematon. Näillä havainnoilla ei ole vaikutusta tämänhetkisiin kansallisiin suosituksiin käyttää antiretroviraalista lääkitystä raskaana oleville naisille äidistä lapseen tapahtuvan HIV-infektion tarttumisen estämiseksi.

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

HIV-infektiopotilailla, joilla on CART-hoitoa aloitettaessa vaikea immuunivajavuus, saattaa kehittyä tulehdusreaktio oireettomille tai residuaalisille opportunistisille patogeeneille ja aiheuttaa vakavia kliinisiä sairauksia tai oireiden pahenemista. Tällaisia reaktioita on havaittu tyypillisesti CART-hoidon ensimmäisinä viikkoina tai kuukausina. Huomionarvoisia esimerkkejä ovat sytomegaloviruksen aiheuttama retiniitti, yleistynyt ja/tai paikalliset mykobakteeri-infektiot ja *Pneumocystis jirovecii*n aiheuttama keuhkokuume. Kaikki tulehdusoireet on arvioitava ja tarvittaessa on aloitettava niiden hoito.

Myös autoimmuunisairauksia (kuten Gravesin tautia ja autoimmuunihepatiittia) on raportoitu immuunireaktivaation yhteydessä; raportoitu puhkeamisajankohta kuitenkin vaihtelee ja tällaisia tapahtumia saattaa ilmetä useiden kuukausien kuluttua hoidon aloittamisesta.

Opportunistiset infektiot

Potilaille on kerrottava, että Biktarvy tai mikään muu antiretroviraalinen lääkitys ei paranna HIV-infektiota ja että heille saattaa edelleen kehittyä opportunistisia infektiota ja muita HIV-infektioon liittyviä komplikaatioita. Sen vuoksi HIV-infektioon liittyvien sairauksien hoitoon perehtyneiden lääkäreiden on seurattava potilaiden kliinistä tilaa tarkasti.

Osteonekroosi

Osteonekroositapauksia on ilmoitettu erityisesti pitkälle edenneen HIV-infektion ja/tai pitkäaikaisen CART-hoidon yhteydessä, vaikkakin osteonekroosille katsotaan olevan monta syytekijää (mukaan lukien kortikosteroidihoito, alkoholin käyttö, vaikea immunosuppressio, suuri painoindeksi). Potilaita on kehoitettava ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos heillä ilmenee nivelsärkyä ja kipua, nivelten jäykkyyttä tai liikkumisvaikeuksia.

Nefrotoksisuus

Nefrotoksisuuden mahdollista riskiä, joka johtuu tenofoviirialafenamidin antamisesta aiheutuvasta kroonisesta altistuksesta tenofoviirin pienille määrille, ei voida sulkea pois (ks. kohta 5.3).

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Biktarvy-valmistetta ei pidä käyttää samanaikaisesti magnesiumia tai alumiinia sisältävien antasidien tai rautalisien kanssa tyhjiin mahaan. Biktarvy on otettava vähintään 2 tuntia ennen magnesiumia ja/tai alumiinia sisältäviä antasideja tai aterian yhteydessä 2 tuntia magnesiumia ja/tai alumiinia sisältävien antasidien ottamisen jälkeen. Biktarvy on otettava vähintään 2 tuntia ennen rautalisiä tai aterian yhteydessä (ks. kohta 4.5).

Seuraavia lääkeaineita ei suositella käytettäväksi samanaikaisesti Biktarvy-valmisteen kanssa: atatsanaviiri, karbamatsepiini, siklosporiini (laskimonsisäisesti tai suun kautta), okskarbatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini, rifabutiini, rifapentiini ja sukralfaatti.

Biktarvy-valmistetta ei pidä käyttää samanaikaisesti muiden antiretroviraalisten lääkevalmisteiden kanssa.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain aikuisilla.

Biktarvy-valmistetta ei pidä antaa samanaikaisesti tenofoviirialafenamidia, tenofoviiridisoproksiilia, lamivudiinia tai adefoviiridipivoksiilia sisältävien, HBV-infektion hoitoon käytettävien lääkevalmisteiden kanssa.

Biktegraviiri

Biktegraviiri on CYP3A:n ja UGT1A1:n substraatti. Biktegraviirin samanaikainen käyttö sekä CYP3A- että UGT1A1-entsyymien toimintaa voimakkaasti indusoivien lääkevalmisteiden, kuten rifampisiinin tai mäkikuisman, kanssa saattaa pienentää merkittävästi biktegraviirin pitoisuuksia plasmassa, mikä saattaa johtaa Biktarvy-valmisteen terapeuttisen vaikutuksen häviämiseen ja resistenssin kehittymiseen, joten samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Biktegraviirin samanaikainen käyttö sekä CYP3A- että UGT1A1-entsyymien toimintaa voimakkaasti estävien lääkevalmisteiden, kuten atatsanaviirin, kanssa saattaa suurentaa merkittävästi biktegraviirin pitoisuuksia plasmassa, joten samanaikaista käyttöä ei suositella.

Biktegraviiri on sekä P-gp:n että BCRP:n substraatti. Tämän ominaisuuden kliinistä merkitystä ei ole osoitettu. Siksi on noudatettava varovaisuutta, kun biktegraviiria annetaan yhdessä sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joiden tiedetään estävän P-gp:tä ja/tai BCRP:tä (esim. makrolidit, siklosporiini, verapamiili, dronedaroni, glekapreviiri/pibrentasviiri) (ks. myös jäljempänä oleva taulukko).

Biktegraviiri estää orgaanisten kationien kuljettaja 2:n (OCT2) sekä monilääke- ja toksisten aineiden ekstruusioproteiini 1:n (MATE1) toimintaa *in vitro*. Biktarvy-valmisteen samanaikainen käyttö OCT2:n ja MATE1:n substraatin, metformiinin, kanssa ei johtanut kliinisesti merkittävään

metformiinalistuksen suurenemiseen. Biktarvy-valmistetta voidaan käyttää samanaikaisesti OCT2:n ja MATE1:n substraattien kanssa.

Biktregraviiri ei estä eikä indusoi CYP-entsyymiä *in vivo*.

Emtrisitabiini

In vitro- ja kliiniset farmakokineettiset yhteisvaikutustutkimukset ovat osoittaneet, että CYP-välitteisten yhteisvaikutusten todennäköisyys on pieni, kun emtrisitabiinia käytetään yhdessä muiden lääkevalmisteiden kanssa. Emtrisitabiinin samanaikainen käyttö aktiivisen tubulaarisen erityksen kautta eliminoituvien lääkevalmisteiden kanssa saattaa suurentaa emtrisitabiinin ja/tai samanaikaisesti annetun lääkevalmisteen pitoisuuksia. Munuaisten toimintaa heikentävät lääkevalmisteet saattavat suurentaa emtrisitabiinin pitoisuuksia.

Tenofoviiralafenamidi

Tenofoviiralafenamidin kuljettajaproteiineja ovat P-glykoproteiini (P-gp) ja rintasyövän resistenssiproteiini (BCRP). Biktarvy-valmisteen ja voimakkaasti P-gp:n ja BCRP:n toimintaan vaikuttavien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö saattaa muuttaa tenofoviiralafenamidin imeytymistä. P-gp:n toimintaa indusoivien lääkevalmisteiden (kuten rifabutiinin, karbamatsepiinin ja fenobarbitaalin) odotetaan vähentävän tenofoviiralafenamidin imeytymistä, jolloin tenofoviiralafenamidin pitoisuus plasmassa pienenee. Tämä saattaa johtaa Biktarvy-valmisteen terapeutisen vaikutuksen häviämiseen ja resistenssin kehittymiseen. Biktarvy-valmisteen samanaikainen antaminen muiden P-gp:tä ja BCRP:tä estävien lääkevalmisteiden kanssa saattaa lisätä tenofoviiralafenamidin imeytymistä ja suurentaa tenofoviiralafenamidin pitoisuutta plasmassa.

Tenofoviiralafenamidi ei estä eikä indusoi CYP3A-entsyymiä *in vivo*.

Muut yhteisvaikutukset

Seuraavassa taulukossa 1 esitetään Biktarvy-valmisteen tai sen yksittäisten aineosien ja samanaikaisesti annettavien lääkevalmisteiden yhteisvaikutukset (taulukossa ”↑” = suurenee, ”↓” = pienenee, ”↔” = ei muutosta; kaikki vaikutuksettomuuden raja-arvot ovat välillä 70–143 %).

Taulukko 1: Biktarvy-valmisteen tai sen yksittäisten aineosien ja muiden lääkevalmisteiden yhteisvaikutukset

| Lääkevalmiste terapia-alueen / mahdollisen yhteisvaikutusmekanismin mukaan luokiteltuna | Vaikutukset lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos | Biktarvy-valmisteen kanssa samanaikaista käyttöä koskeva suositus |
|---|---|---|
| ROHDOSVALMISTEET | | |
| Mäkikuisma (<i>Hypericum perforatum</i>) (CYP3A:n, UGT1A1:n ja P-gp:n induktio) | Yhteisvaikutuksia Biktarvy-valmisteen minkään aineosan kanssa ei ole tutkittu. Samanaikainen käyttö saattaa pienentää biktregraviirin ja tenofoviiralafenamidin pitoisuuksia plasmassa. | Samanaikainen käyttö mäkikuisman kanssa on vasta-aiheista, mikä johtuu mäkikuisman vaikutuksesta Biktarvy-valmisteen biktregraviiriaineosaan. |
| INFEKTIOLÄÄKKEET | | |
| Mykobakteerilääkkeet | | |
| Rifampisiini (600 mg kerran vuorokaudessa), biktregraviiri ¹ (CYP3A:n, UGT1A1:n ja P-gp:n induktio) | Biktregraviiri: AUC: ↓ 75 % C _{max} : ↓ 28 % Yhteisvaikutuksia tenofoviiralafenamidin kanssa ei ole tutkittu. | Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista, mikä johtuu rifampisiinin vaikutuksesta Biktarvy-valmisteen biktregraviiriaineosaan. |

| Lääkevalmiste terapia-alueen / mahdollisen yhteisvaikutusmekanismin mukaan luokiteltuna | Vaikutukset lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos | Biktarvy-valmisteen kanssa samanaikaista käyttöä koskeva suositus |
|--|---|---|
| | Rifampisiinin samanaikainen käyttö saattaa pienentää tenofoviiralafenamidin pitoisuuksia plasmassa. | |
| Rifabutiini (300 mg kerran vuorokaudessa), biktegraviiri ¹ (CYP3A:n ja P-gp:n induktio) | Biktegraviiri: AUC: ↓ 38 % C _{min} : ↓ 56 % C _{max} : ↓ 20 % Yhteisvaikutuksia tenofoviiralafenamidin kanssa ei ole tutkittu. Rifabutiinin samanaikainen käyttö saattaa pienentää tenofoviiralafenamidin pitoisuuksia plasmassa. | Samanaikaista käyttöä ei suositella tenofoviiralafenamidin pitoisuuksien odotettavissa olevan pienenemisen takia. |
| Rifapentiini (CYP3A:n ja P-gp:n induktio) | Yhteisvaikutuksia Biktarvy-valmisteen minkään aineosan kanssa ei ole tutkittu. Rifapentiinin samanaikainen käyttö saattaa pienentää biktegraviirin ja tenofoviiralafenamidin pitoisuuksia plasmassa. | Samanaikaista käyttöä ei suositella. |
| HIV-1-viruslääkkeet | | |
| Atatsanaviiri (300 mg kerran vuorokaudessa), kobisistaatti (150 mg kerran vuorokaudessa), biktegraviiri ¹ (CYP3A:n, UGT1A1:n ja P-gp:n/BCRP:n estäminen) | Biktegraviiri: AUC: ↑ 306 % C _{max} : ↔ | Samanaikaista käyttöä ei suositella. |
| Atatsanaviiri (400 mg kerran vuorokaudessa), biktegraviiri ¹ (CYP3A:n ja UGT1A1:n estäminen) | Biktegraviiri: AUC: ↑ 315 % C _{max} : ↔ | |
| Hepatiitti C -viruslääkkeet | | |
| Ledipasviiri/sofosbuviri (90 mg / 400 mg kerran vuorokaudessa), biktegraviiri/emtrisitabiini/tenofoviiralafenamidi ² | Biktegraviiri AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Emtrisitabiini: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofoviiralafenamidi: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Ledipasviiri: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ | Samanaikainen käyttö ei edellytä annoksen muuttamista. |

| Lääkevalmiste terapia-alueen / mahdollisen yhteisvaikutusmekanismin mukaan luokiteltuna | Vaikutukset lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos | Biktarvy-valmisteen kanssa samanaikaista käyttöä koskeva suositus |
|--|---|---|
| | Sofosbuviiri: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Sofosbuviirin metaboliitti GS-331007: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ | |
| Sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiri (400/100/100 + 100 mg ³ kerran vuorokaudessa), biktegraviiri/emtrisitabiini/tenofoviirialafenamidi (P-gp:n/BCRP:n estäminen) | Biktegraviiri AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Emtrisitabiini: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofoviirialafenamidi: AUC: ↑ 57 % C _{max} : ↑ 28 % Sofosbuviiri: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Sofosbuviirin metaboliitti GS-331007: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Velpatasviiri: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Voksilapreviiri: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ | Samanaikainen käyttö ei edellytä annoksen muuttamista. |
| Sienilääkkeet | | |
| Vorikonatsoli (300 mg kaksi kertaa vuorokaudessa), biktegraviiri ¹ (CYP3A:n estäminen) | Biktegraviiri: AUC: ↑ 61 % C _{max} : ↔ | Samanaikainen käyttö ei edellytä annoksen muuttamista. |
| Itrakonatsoli Posakonatsoli (P-gp:n/BCRP:n estäminen) | Yhteisvaikutuksia Biktarvy-valmisteen minkään aineosan kanssa ei ole tutkittu. Itrakonatsolin tai posakonatsolin samanaikainen käyttö saattaa suurentaa biktegraviirin pitoisuuksia plasmassa. | |

| Lääkevalmiste terapia-alueen / mahdollisen yhteisvaikutusmekanismin mukaan luokiteltuna | Vaikutukset lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos | Biktarvy-valmisteen kanssa samanaikaista käyttöä koskeva suositus |
|--|--|--|
| Makrolidit | | |
| Atsitromysiini Klaritromysiini (P-gp:n estäminen) | Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Atsitromysiinin tai klaritromysiinin samanaikainen käyttö saattaa suurentaa biktegraviirin pitoisuuksia plasmassa. | Varovaisuutta on noudatettava, koska nämä lääkeaineet saattavat vaikuttaa Biktarvy-valmisteen biktegraviiriaineosaan. |
| KOURISTUSLÄÄKKEET | | |
| Karbamatsepiini (titrattu annoksesta 100 mg annokseen 300 mg kaksi kertaa vuorokaudessa), emtrisitabiini/tenofoviirialafenamidi ⁴ (CYP3A:n, UGT1A1:n ja P-gp:n induktio) | Tenofoviirialafenamidi: AUC: ↓ 54 % C _{max} : ↓ 57 % Yhteisvaikutuksia biktegraviirin kanssa ei ole tutkittu. Karbamatsepiinin samanaikainen käyttö saattaa pienentää biktegraviirin pitoisuuksia plasmassa. | Samanaikaista käyttöä ei suositella. |
| Okskarbatsepiini Fenobarbitaali Fenytoiini (CYP3A:n, UGT1A1:n ja P-gp:n induktio) | Yhteisvaikutuksia Biktarvy-valmisteen minkään aineosan kanssa ei ole tutkittu. Okskarbatsepiinin, fenobarbitaalin tai fenytoiinin samanaikainen käyttö saattaa pienentää biktegraviirin ja tenofoviirialafenamidin pitoisuuksia plasmassa. | Samanaikaista käyttöä ei suositella. |
| ANTASIDIT, LISÄRAVINTEET JA PUSKUROIDUT LÄÄKKEET | | |
| Magnesiumia tai alumiinia sisältävä antasidisuspensio (20 ml:n kerta-annos ⁵), biktegraviiri (kelaatio polyvalenttien kationien kanssa) | Biktegraviiri (antasidisuspensio 2 tuntia aikaisemmin tyhjään mahaan): AUC: ↓ 52 % C _{max} : ↓ 58 % Biktegraviiri (antasidisuspensio 2 tunnin jälkeen tyhjään mahaan): AUC: ↔ C _{max} : ↔ Biktegraviiri (samanaikainen antaminen tyhjään mahaan): AUC: ↓ 79 % C _{max} : ↓ 80 % Biktegraviiri (samanaikainen antaminen aterian yhteydessä): AUC: ↓ 47 % C _{max} : ↓ 49 % | Biktarvy-valmistetta ei pidä ottaa samanaikaisesti magnesiumia ja/tai alumiinia sisältävien lisäravinteiden kanssa biktegraviiri-altistuksen odotettavissa olevan merkittävän pienemisen vuoksi (ks. kohta 4.4). Biktarvy on otettava vähintään 2 tuntia ennen magnesiumia ja/tai alumiinia sisältäviä antasidieja tai aterian yhteydessä 2 tuntia magnesiumia ja/tai alumiinia sisältävien antasidien jälkeen. |

| Lääkevalmiste terapia-alueen / mahdollisen yhteisvaikutusmekanismin mukaan luokiteltuna | Vaikutukset lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. AUC-, C_{max}- ja C_{min}-arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos | Biktarvy-valmisteen kanssa samanaikaista käyttöä koskeva suositus |
|--|--|--|
| Ferrofumaraatti (324 mg:n kerta-annos), biktegraviiri (kelaatio polyvalenttien kationien kanssa) | Biktegraviiri (samanaikainen antaminen tyhjään mahaan): AUC: ↓ 63 % C _{max} : ↓ 71 % Biktegraviiri (samanaikainen antaminen aterian yhteydessä): AUC: ↔ C _{max} : ↓ 25 % | Biktarvy on otettava vähintään 2 tuntia ennen rautalisia tai aterian yhteydessä. |
| Kalsiumkarbonaatti (1 200 mg:n kerta-annos), biktegraviiri (kelaatio polyvalenttien kationien kanssa) | Biktegraviiri (samanaikainen antaminen tyhjään mahaan): AUC: ↓ 33 % C _{max} : ↓ 42 % Biktegraviiri (samanaikainen antaminen aterian yhteydessä): AUC: ↔ C _{max} : ↔ | Biktarvy-valmistetta ja kalsiumia sisältäviä lisäravinteita voidaan ottaa samanaikaisesti joko aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan. |
| Sukralfaatti (kelaatio polyvalenttien kationien kanssa) | Yhteisvaikutuksia Biktarvy-valmisteen minkään aineosan kanssa ei ole tutkittu. Samanaikainen käyttö saattaa pienentää biktegraviirin pitoisuuksia plasmassa. | Samanaikaista käyttöä ei suositella. |
| MASENNUSLÄÄKKEET | | |
| Sertraliini (50 mg:n kerta-annos), tenofoviiralafenamidi ⁶ | Tenofoviiralafenamidi: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Sertraliini: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Biktegraviirilla ja emtrisitabiinilla ei odoteta olevan yhteisvaikutuksia. | Samanaikainen käyttö ei edellytä annoksen muuttamista. |
| IMMUNOSUPPRESSANTIT | | |
| Siklosporiini (laskimoon tai suun kautta) (P-gp:n estäminen) | Yhteisvaikutuksia Biktarvy-valmisteen minkään aineosan kanssa ei ole tutkittu. Siklosporiinin samanaikaisen käytön (laskimoon tai suun kautta) odotetaan suurentavan sekä biktegraviirin että tenofoviiralafenamidin pitoisuuksia plasmassa. | Siklosporiinin samanaikaista käyttöä (laskimoon tai suun kautta) ei suositella. Jos tätä yhdistelmää on käytettävä, suositellaan kliinistä ja biologista, erityisesti munuaisten toiminnan, seurantaa. |

| Lääkevalmiste terapia-alueen / mahdollisen yhteisvaikutusmekanismin mukaan luokiteltuna | Vaikutukset lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. AUC-, C_{max}- ja C_{min}-arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos | Biktarvy-valmisteen kanssa samanaikaista käyttöä koskeva suositus |
|---|--|--|
| <i>ORAALISET DIABETESLÄÄKKEET</i> | | |
| Metformiini (500 mg kaksi kertaa vuorokaudessa), biktegraviiri/emtrisitabiini/tenofoviirialafenamidi (OCT2:n ja MATE1:n estäminen) | Metformiini: AUC: ↑ 39 % C _{min} : ↑ 36 % C _{max} : ↔ | Samanaikainen käyttö ei edellytä annoksen muuttamista potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaali. Potilailla, joilla oli lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, on harkittava huolellista seuranta biktegraviirin ja metformiinin samanaikaista käyttöä aloitettaessa. Tähän on syynä näiden potilaiden suurentunut maitohappoasidoosin riski. Metformiinin annoksen muuttamista on harkittava tarvittaessa. |
| <i>EHKÄISYTABLETIT</i> | | |
| Norgestimaatti (0,180/0,215/0,250 mg kerran vuorokaudessa) / etinyyliestradioli (0,025 mg kerran vuorokaudessa), biktegraviiri ¹ | Norelgestromiini: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ | Samanaikainen käyttö ei edellytä annoksen muuttamista. |
| Norgestimaatti (0,180/0,215/0,250 mg kerran vuorokaudessa), etinyyliestradioli (0,025 mg kerran vuorokaudessa), emtrisitabiini/tenofoviiri-alafenamidi ⁴ | Norgestreeli: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Etinyyliestradioli: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ | |
| <i>SEDATIIVIT/UNILÄÄKKEET</i> | | |
| Midatsolaami (2 mg, suun kautta otettava siirappi, kerta-annos, biktegraviiri/emtrisitabiini/tenofoviirialafenamidi) | Midatsolaami: AUC: ↔ C _{max} : ↔ | Samanaikainen käyttö ei edellytä annoksen muuttamista. |

1 Tämä tutkimus tehtiin käyttämällä biktegraviirin 75 mg:n kerta-annosta.

2 Tämä tutkimus tehtiin käyttämällä biktegraviirin, emtrisitabiinin ja tenofoviirialafenamidin yhdistelmää annostuksella 75/200/25 mg kerran vuorokaudessa.

3 Tutkimuksessa annettiin myös 100 mg voksilapreviiria, jotta saatiin aikaan HCV-infektiota sairastavilla potilailla odotettu voksilapreviirialtistus.

4 Tämä tutkimus tehtiin käyttämällä emtrisitabiinin ja tenofoviirialafenamidin yhdistelmää annostuksella 200/25 mg kerran vuorokaudessa.

5 Erittäin voimakas antasidi sisälsi 80 mg alumiinihydroksidia, 80 mg magnesiumhydroksidia ja 8 mg simetikonia millilitrassa.

6 Tämä tutkimus tehtiin käyttämällä elvitegraviirin, kobisistaatin, emtrisitabiinin ja tenofoviirialafenamidin yhdistelmää annostuksella 150/150/200/10 mg kerran vuorokaudessa.

Biktarvy-valmisteella tai Biktarvy-valmisteen aineosilla tehtyjen yhteisvaikutustutkimusten perusteella kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia ei odoteta ilmenevän seuraavien lääkevalmisteiden kanssa: amlodipiini, atorvastatiini, buprenorfiini, drospirenoni, famsikloviiri, famotidiini, flutikasoni, metadoni, naloksoni, norbuprenorfiini, omepratsoli ja rosuvastatiini.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja (alle 300 raskaudesta) biktegraviiriin tai tenofoviirialafenamidin käytöstä raskaana oleville naisille. Laajat tiedot (yli 1 000 altistustapauksesta) emtrisitabiinin käytöstä raskaana olevien naisten hoidossa eivät kuitenkaan viittaa epämuodostumia aiheuttavaan, fetaaliseen tai neonataaliseen toksisuuteen.

Eläinkokeissa ei ole havaittu emtrisitabiinin suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen liittyviin tekijöihin, tiineyteen, sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen. Eläinkokeissa, joissa biktegraviiria ja tenofoviirialafenamidia annettiin erikseen, ei ole ilmennyt näyttöä haitallisista vaikutuksista hedelmällisyyteen liittyviin tekijöihin, tiineyteen tai sikiön kehitykseen (ks. kohta 5.3).

Biktarvy-valmistetta saa käyttää raskauden aikana vain, jos hoidosta koituvat hyödyt ovat suuremmat kuin mahdolliset sikiölle aiheutuvat riskit.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö biktegraviiri tai tenofoviirialafenamidi ihmisen rintamaitoon. Emtrisitabiini erittyy ihmisen rintamaitoon. Eläinkokeissa todettiin biktegraviiria imetettyjen rotanpoikasten plasmassa, mikä todennäköisesti johtuu maidon sisältämästä biktegraviirista. Sillä ei ollut vaikutusta imetettyihin poikasiin. Eläinkokeissa on osoitettu, että tenofoviiri erittyy maitoon.

Biktarvy-valmisteen kaikkien vaikuttavien aineiden vaikutuksista vastasyntyneeseen/imeväiseen ei ole riittävästi tietoja. Sen vuoksi Biktarvy-valmistetta ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

On suositeltavaa, etteivät HIV-tartunnan saaneet äidit missään olosuhteissa imetä lapsiaan, jotta HIV:n tarttuminen lapseen voidaan välttää.

Hedelmällisyys

Tietoja Biktarvy-valmisteen vaikutuksesta ihmisten hedelmällisyyteen ei ole saatavilla. Eläinkokeissa ei ole havaittu, että biktegraviiri, emtrisitabiini tai tenofoviirialafenamidi vaikuttaisi paritteluun tai hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Potilaille on kerrottava, että Biktarvy-valmisteen vaikuttavia aineita saaneilla potilailla on raportoitu huimausta (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Haittavaikutusten arviointi perustuu turvallisuustietoihin kaikista vaiheen 2 ja 3 tutkimuksista, joissa tutkittiin Biktarvy-valmistetta, sekä myyntiluvan myöntämisen jälkeiseen käyttöön. Kliinisissä tutkimuksissa, joissa aiemmin hoitamattomille potilaille annettiin Biktarvy-valmistetta 96 viikon ajan, useimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat päänsärky (5 %), ripuli (5 %) ja pahoinvointi (4 %).

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset on lueteltu taulukossa 2 elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan. Esiintymistiheys on määritelty seuraavasti: yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ja melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$).

Taulukko 2: Haittavaikutustaulukko¹

| Esiintyvyys | Haittavaikutus |
|--|---|
| <i>Veri ja imukudos</i> | |
| Melko harvinainen: | anemia ² |
| <i>Psyykkiset häiriöt</i> | |
| Yleinen: | masennus, epänormaalit unet |
| Melko harvinainen: | itsemurhakäyttäytyminen, ahdistuneisuus, unihäiriöt |
| <i>Hermosto</i> | |
| Yleinen: | päänsärky, huimaus |
| <i>Ruoansulatuselimistö</i> | |
| Yleinen: | ripuli, pahoinvointi |
| Melko harvinainen: | oksentelu, vatsakipu, dyspepsia, ilmavaivat |
| <i>Maksa ja sappi</i> | |
| Melko harvinainen: | hyperbilirubinemia |
| <i>Iho ja ihonalainen kudος</i> | |
| Melko harvinainen: | angioedeema ^{3,4} , ihottuma, kutina, urtikaria ⁴ |
| <i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i> | |
| Melko harvinainen: | nivelkipu |
| <i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i> | |
| Yleinen: | uupumus |

- 1 Kaikki haittavaikutukset angioedeemaa, anemiaa ja urtikariaa lukuun ottamatta (ks. alaviitteet 2, 3 ja 4) todettiin kliinisissä Biktarvy- tutkimuksissa. Esiintymistiheydet saatiin vaiheen 3 kliinisistä Biktarvy-tutkimuksista, joihin osallistui aiemmin hoitamattomia potilaita 96 hoitoviikon ajan (GS-US-380-1489 ja GS-US-380-1490)
- 2 Tätä haittavaikutusta ei havaittu emtrisitabiinin ja tenofoviiralafenamidin yhdistelmää sisältävillä valmisteilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa, vaan se todettiin emtrisitabiinilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa tai myyntiluvan myöntämisen jälkeen, kun emtrisitabiinia käytettiin muiden antiretroviraalisten lääkkeiden kanssa.
- 3 Tämä haittavaikutus todettiin emtrisitabiinia sisältäviä valmisteita koskevassa seurannassa myyntiluvan myöntämisen jälkeen.
- 4 Tämä haittavaikutus todettiin tenofoviiralafenamidia sisältäviä valmisteita koskevassa seurannassa myyntiluvan myöntämisen jälkeen.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Metaboliset parametrit

Paino sekä veren lipidi- ja glukoosiarvot saattavat nousta antiretroviraalisen hoidon aikana (ks. kohta 4.4).

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

HIV-infektiopotilailla, joilla on vaikea immuunivajavuus CART-hoitoa aloitettaessa, saattaa kehittyä tulehdusreaktio oireettomille tai residuaalisille opportunistisille infektioille. Myös autoimmuunisairauksia (kuten Gravesin tautia ja autoimmuunihepatiittia) on raportoitu; ilmoitettu puhkeamisajankohta kuitenkin vaihtelee ja tällaisia tapahtumia saattaa ilmetä useiden kuukausien kuluttua hoidon aloittamisesta (ks. kohta 4.4).

Osteonekroosi

Osteonekroositapauksia on ilmoitettu erityisesti potilailla, joilla on yleisesti tunnettuja riskitekijöitä tai pitkälle edennyt HIV-infektio tai jotka saavat pitkäaikaista CART-hoitoa. Tapausten esiintymistiheys on tuntematon (ks. kohta 4.4).

Seerumin kreatiniiniarvojen muutokset

Biktegraviirin on osoitettu suurentavan seerumin kreatiniiniarvoa estämällä kreatiniinin tubulaarista eritystä. Näitä muutoksia ei kuitenkaan pidetä kliinisesti merkittävinä, koska ne eivät vaikuta glomerulusten suodatusnopeuteen. Seerumin kreatiniiniarvot suurenevät hoitoviikkoon 4 mennessä ja pysyivät vakaina viikkoon 96 asti. Tutkimuksissa GS-US-380-1489 ja GS-US-380-1490 seerumin kreatiniinin mediaani (Q1, Q3) oli suurentunut lähtötilanteesta viikolla 96 Biktarvy-ryhmässä 0,09 (0,01, 0,16) mg/dl (8,0 [0,9, 14,1] μmol/l), abakaviirin, dolutegraviirin ja lamivudiinin yhdistelmää saaneiden ryhmässä 0,09 (0,03, 0,17) mg/dl (8,0 [2,6, 15,0] μmol/l) ja dolutegraviiria yhdessä emtrisitabiinin ja tenofoviiralafenamidin yhdistelmän kanssa saaneiden ryhmässä 0,11 (0,04,

0,18) mg/dl (9,7 [3,5, 15,9] µmol/l). Yksikään Biktarvy-valmistetta kliinisissä tutkimuksissa saanut potilas ei keskeyttänyt hoitoa munuaisiin liittyvän haittatapahtuman vuoksi viikkoon 96 mennessä.

Bilirubiinin muutokset

Tutkimuksissa GS-US-380-1489 ja GS-US-380-1490 havaittiin suurentuneita kokonaisbilirubiiniarvoja 15 %:lla aiemmin hoitamattomista potilaista, jotka olivat saaneet Biktarvy-valmistetta viikkoon 96 asti. Arvojen suurenemisen vaikeusaste oli pääasiassa 1 (11 %) ja 2 (4 %) ($\geq 1,0 - 2,5$ -kertaisia normaaliarvojen ylärajaan [Upper Limit of Normal, ULN] nähden). Suurentuneisiin arvoihin ei liittynyt maksaan kohdistuvia haittavaikutuksia tai muita maksaan liittyviä poikkeavia laboratorioarvoja. Neljällä Biktarvy-valmistetta saaneella potilaalla (1 %) esiintyi vaikeusasteen 3 bilirubiiniarvon suurenemista, minkä ei katsottu liittyvän tutkimuslääkkeeseen. Biktarvy-valmisteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa yksikään tutkittava ei keskeyttänyt hoitoa maksaan liittyvän haittatapahtuman vuoksi viikkoon 96 mennessä.

Muut erityisryhmät

Potilaat, joilla on myös hepatiitti B -infektio

Kun 16 aikuiselle tutkittavalle, joilla oli samanaikaisesti HIV- ja HBV-infektio (8 aikuista, jotka eivät aiemmin olleet saaneet HIV/HBV-hoitoa tutkimuksessa GS-US-380-1490, ja 8 aikuista, jotka olivat saavuttaneet HIV/HBV-hoivasteen tutkimuksessa GS-US-380-1878), annettiin Biktarvy-valmistetta, Biktarvy-valmisteen turvallisuusprofiili oli samanlainen kuin potilailla, joilla on vain HIV-1-infektio (ks. kohta 5.1).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksessa potilasta täytyy tarkkailla myrkytysoireiden varalta (ks. kohta 4.8). Biktarvy-valmisteen yliannostuksen hoitoon kuuluvat tavanomainen tukihoito, mukaan lukien potilaan peruselintoimintojen tarkkailu ja kliinisen tilan seuranta.

Biktarvy-valmisteen yliannostukselle ei ole erityistä vastalääkettä. Koska biktegraviiri sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin, on epätodennäköistä, että sitä voidaan merkittävästi poistaa hemodialyysillä tai peritoneaalidialyysillä. Emtrisitabiinia voidaan poistaa hemodialyysillä, joka poistaa noin 30 % emtrisitabiiniannoksesta 3 tunnin dialyysijakson aikana, joka aloitetaan 1,5 tunnin sisällä emtrisitabiiniannoksen antamisesta. Tenofoviiri poistuu tehokkaasti hemodialyysillä, jolloin sen poistumiskerroin on noin 54 %. Ei ole tietoa siitä, voidaanko emtrisitabiinia tai tenofoviiria poistaa peritoneaalidialyysillä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset viruslääkkeet; HIV-infektion hoitoon tarkoitetut viruslääkkeiden yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: J05AR20

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Biktegraviiri on integraasisäikeen siirron estäjä (INSTI), joka sitoutuu integraasin aktiiviseen kohtaan ja estää retroviruksen deoksiribonukleinihapon (DNA) integroitumisen säikeensiirtovaiheessa, joka on välttämätön HI-viruksen lisääntymiskierrolle. Biktegraviiri tehoaa HIV-1- ja HIV-2-infektioihin.

Emtrisitabiini on nukleosidikäänteiskopioijaentsyymien estäjä (NRTI) ja 2'-deoksisytidiinin analogi. Solun entsyymit fosforyloivat emtrisitabiinin emtrisitabiinitrifosfaatiksi. Emtrisitabiinitrifosfaatti estää HI-viruksen replikaatiota liittymällä viruksen DNA:han HIV:n käänteiskopioijaentsyymien avulla, mikä johtaa DNA-ketjutuksen keskeytymiseen. Emtrisitabiini tehoaa HIV-1-, HIV-2- ja hepatiitti B -viruksiin.

Tenofoviirialafenamidi on nukleotidikäänteiskopioijaentsyymien estäjä (NtRTI) ja tenofoviirin fosfonamidaattiainiolääke (2'-deoksiadenosiinimonofosfaattianalogi). Tenofoviirialafenamidi pystyy siirtymään soluihin läpäisemällä solukalvon. Koska tenofoviirialafenamidi on stabiilimpi plasmassa ja aktivoituu intrasellulaarisesti katepsiini A:n katalysoimalla hydrolyysillä, tenofoviiri-alafenamidi on tenofoviiridisoproksiilifumaraattia tehokkaampi tenofoviirin panostamisessa perifeerisen veren mononukleaarisoluihin (lymfosyytit ja muut HI-viruksen kohdesolut mukaan lukien) ja makrofageihin. Tämän jälkeen intrasellulaarinen tenofoviiri fosforyloituu farmakologisesti aktiiviseksi tenofoviiridifosfaattimetaboliitiksi. Tenofoviiridifosfaatti estää HI-viruksen replikaatiota liittymällä viruksen DNA:han HIV:n käänteiskopioijaentsyymien avulla, mikä johtaa DNA-ketjutuksen keskeytymiseen. Tenofoviiri tehoaa HIV-1-, HIV-2- ja HBV-infektioihin.

Antiviraalinen vaikutus *in vitro*

Biktegraviirin antiviraalinen vaikutus HIV-1:n laboratorio- ja kliinisiä isolaatteja vastaan arvioitiin lymfoblastoidisolulinjoissa, perifeerisen veren mononukleaarisoluisissa, primaareissa monosyytti-/makrofagisoluisissa ja CD4+ T-lymfosyyteissä. Biktegraviirin 50-prosenttisesti tehoavan pitoisuuden arvot (EC₅₀-arvot) olivat alueella < 0,05–6,6 nM. Biktegraviirin proteiinikorjattu EC₉₅ oli 361 nM (0,162 µg/ml) villityypin HIV-1-virukselle. Biktegraviirilla todettiin antiviraalinen vaikutus soluviljelmässä HIV-1-ryhmiä vastaan (M, N ja O), mukaan lukien alatyypit A, B, C, D, E, F ja G (EC₅₀-arvojen vaihteluväli oli < 0,05 – 1,71 nM), ja vaikutus HIV-2 -virusta vastaan (EC₅₀ = 1,1 nM).

Emtrisitabiinin antiviraalinen vaikutus HIV-1:n laboratorio- ja kliinisiä isolaatteja vastaan arvioitiin lymfoblastoidisolulinjoissa, MAGI-CCR5-solulinjassa ja perifeerisen veren mononuklearisoluissa. Emtrisitabiinin EC₅₀-arvot olivat välillä 0,0013–0,64 µM. Emtrisitabiinilla todettiin antiviraalinen vaikutus soluviljelmässä HIV-1:n alatyyppejä A, B, C, D, E, F ja G vastaan (EC₅₀-arvot olivat 0,007–0,075 µM), ja sillä osoitettiin olevan kantaspesifinen vaikutus HIV-2 -virusta vastaan (EC₅₀-arvot olivat 0,007–1,5 µM).

Tenofoviirialafenamidin antiviraalinen vaikutus HIV-1:n alatyypin B laboratorio- ja kliinisiä isolaatteja vastaan arvioitiin lymfoblastoidisolulinjoissa, perifeerisen veren mononuklearisoluissa, primaareissa monosyytti-/makrofagisoluisissa ja CD4+ T-lymfosyyteissä. Tenofoviirialafenamidin EC₅₀-arvojen olivat 2,0–14,7 nM. Tenofoviirialafenamidilla todettiin antiviraalinen vaikutus soluviljelmässä kaikkia HIV-1-ryhmiä vastaan (M, N ja O), mukaan lukien alatyypit A, B, C, D, E, F ja G (EC₅₀-arvot olivat 0,10–12,0 nM), ja sillä osoitettiin olevan kantaspesifinen vaikutus HIV-2 -virusta vastaan (EC₅₀-arvot olivat 0,91–2,63 nM).

Resistenssi

In vitro

Soluviljelyssä on saatu valikoitua HIV-1-isolaatteja, joiden herkkyys biktegraviirille on heikentynyt. Eräässä valikoitumisessa ilmenivät aminohapposubstituutiot M50I ja R263K, jolloin fenotyyppien herkkyys biktegraviirille pieneni 1,3-kertaisesti M50I-substituution, 2,2-kertaisesti R263K-substituution ja 2,9-kertaisesti M50I + R263K-substituution yhteydessä. Toisessa valikoitumisessa ilmenivät aminohapposubstituutiot T66I ja S153F, jolloin fenotyyppien herkkyys biktegraviirille muuttui 0,4-kertaisesti T66I-substituution, 1,9-kertaisesti S153F-substituution ja 0,5-kertaisesti T66I + S153F-substituution yhteydessä.

HIV-1-isolaatteja, joiden herkkyys emtrisitabiinille on heikentynyt, valikoitui soluviljelyssä, ja näiden isolaattien HIV-1:n käänteiskopioijaentsyymissä oli M184V/I-mutaatioita.

HIV-1-isolaatteja, joiden herkkyys tenofoviiralafenamidille on heikentynyt, valikoitui soluviljelyssä. Näiden isolaattien HIV-1:n käänteiskopioijaentsyymissä oli K65R-mutaatio, minkä lisäksi HIV-1:n käänteiskopioijaentsyymissä havaittiin ohimenevästi K70E-mutaatiota. K65R-mutaation sisältävien HIV-1-isolaattien, herkkyys abakaviirille, emtrisitabiinille, tenofoviirille ja lamivudiinille on hieman heikentynyt. Tenofoviiralafenamidilla *in vitro* tehdyt lääkeresistenssin valikoitumistutkimukset eivät osoittaneet suuren resistenssin kehittymistä pitkäaikaisen viljelyn jälkeen.

Kun tutkittiin potilaita, jotka eivät aiemmin olleet saaneet hoitoa (tutkimukset GS-US-380-1489 ja GS-US-380-1490), ja potilaita, jotka olivat saavuttaneet virologisen vasteen (tutkimukset GS-US-380-1844 ja GS-US-380-1878), yhdenkään Biktarvy-valmistetta saaneen potilaan HIV-1 -viruksessa ei todettu hoidosta johtuvaa genotyypistä tai fenotyypistä resistenssiä biktegraviirille, emtrisitabiinille tai tenofoviiralafenamidille lopullisessa resistenssianalyysipopulaatiossa (n = 10), HIV-1 RNA \geq 200 kopiota/ml vahvistetun virologisen epäonnistumisen hetkellä, viikolla 48, viikolla 96 (vain tutkimukset, joissa tutkitut potilaat eivät aiemmin olleet saaneet hoitoa) tai tutkimuslääkkeen käytön ennenaikaisen lopettamisen hetkellä). Tutkimuksen aloittamisen hetkellä yhdellä potilaalla, joka ei aiemmin ollut saanut hoitoa, oli entuudestaan INSTI-resistenssiin liittyviä mutaatioita Q148H + G140S ja HIV-1 RNA -määrä oli < 50 kopiota/ml viikolla 4 ja viikkoon 96 asti. Lisäksi kuudella potilaalla oli entuudestaan INSTI-resistenssiin liittyvä mutaatio T97A, ja kaikilla potilailla HIV-1 RNA -määrä oli < 50 kopiota/ml viikolla 96 tai viimeisellä käynnillä.

Ristiresistenssi

Herkkyyttä biktegraviirille tutkittiin 64 INSTI-resistentillä kliinisellä isolaatilla (20:ssä oli yksi substituutio ja 44:ssä vähintään kaksi substituutiota). Näistä isolaateista kaikissa yhden tai kaksi mutaatiota sisältävissä isolaateissa, joissa ei ollut Q148H/K/R-substituutiota, ja 10:ssä 24:stä isolaatista, joissa oli Q148H/K/R ja lisäksi INSTI-resistenssiin liittyviä substituutioita, herkkyys biktegraviirille oli pienentynyt \leq 2,5-kertaisesti. Niistä 24 isolaatista, joissa oli G140A/C/S- ja Q148H/R/K-substituutio integraasissa, 14:ssä herkkyys biktegraviirille oli pienentynyt > 2,5-kertaisesti. Näistä 9 isolaatissa 14:stä oli myös L74M-, T97A- tai E138A/K-mutaatioita. Erillisessä tutkimuksessa kohdennetun mutageneesin avulla tuotetulla G118R-mutantilla oli 3,4-kertaisesti pienentynyt ja T97A+G118R-mutantilla 2,8-kertaisesti pienentynyt herkkyys biktegraviirille. Näiden *in vitro* -ristiresistenssitulosten merkitys varmistunee kliinisessä käytännössä.

Biktegraviirilla todettiin yhtä suuri antiviraalinen vaikutus viittä ei-nukleosidiselle käänteiskopioijaentsyymien estäjälle (NNRTI-) resistenttiä, kolmea NRTI-resistenttiä ja neljää proteaasin estäjälle (PI-) resistenttiä HIV-1-mutanttikloonian vastaan kuin villityypin kantaa vastaan.

Emtrisitabiinille resistentit virukset, joissa oli M184V/I-substituutio, olivat ristiresistenttejä lamivudiinille, mutta edelleen herkkiä didanosiinille, stavudiinille, tenofoviirille ja tsidovudiinille.

K65R- ja K70E-mutaatiot heikentävät herkkyyttä abakaviirille, didanosiinille, lamivudiinille, emtrisitabiinille ja tenofoviirille, mutta säilyttävät herkkyuden tsidovudiinille. Moninukleosidiresistentillä HIV-1:llä, jossa on T69S:n kaksoisinsertiomutaatio tai jossa on Q151M-mutaatiokompleksi, joka sisältää mutaation K65R, todettiin heikentynyt herkkyys tenofoviiralafenamidille.

Kliiniset tiedot

Biktarvy-valmisteen teho ja turvallisuus aikuisilla tutkittavilla, joilla on HIV-1-infektio ja jotka eivät ole aiemmin saaneet hoitoa, perustuvat kahden satunnaistetun, kaksoissokkoutetun, aktiivikontrolloidun tutkimuksen, GS-US-380-1489 (n = 629) ja GS-US-380-1490 (n = 645), tietoihin 48 viikon ja 96 viikon ajalta.

Biktarvy-valmisteen teho ja turvallisuus aikuisilla tutkittavilla, joilla on HIV-infektio ja jotka ovat saavuttaneet virologisen vasteen, perustuvat satunnaistetun, kaksoissokkoutetun, aktiivikontrolloidun tutkimuksen, GS-US-380-1844 (n = 563), ja satunnaistetun, avoimen, aktiivikontrolloidun tutkimuksen, GS-US-380-1878 (n = 577), tietoihin 48 viikon ajalta.

Potilaat, joilla oli HIV-1-infektio ja jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa

Tutkimuksessa GS-US-380-1489 potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko biktegraviirin, emtrisitabiinin ja tenofoviirialafenamidin yhdistelmää (B/F/TAF) (n = 314) tai abakaviirin, dolutegraviirin ja lamivudiinin yhdistelmää (ABC/DTG/3TC) (600/50/300 mg) (n = 315) kerran vuorokaudessa. Tutkimuksessa GS-US-380-1490 potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko B/F/TAF-valmistetta (n = 320) tai dolutegraviiria yhdessä emtrisitabiinin ja tenofoviirialafenamidifumaraatin yhdistelmän kanssa (DTG + F/TAF) (50+200/25 mg) (n = 325) kerran vuorokaudessa.

Tutkimuksissa GS-US-380-1489 ja GS-US-380-1490 keskimääräinen ikä oli 35 vuotta (vaihteluväli 18–77), 89 % oli miehiä, 58 % valkoihoisia, 33 % mustaihoisia ja 3 % aasialaisia. Potilaista 24 % määriteltiin latinalaisamerikkalaisiksi. Eri alatyypin esiintyvyys oli samankaltainen kaikissa kolmessa hoitoryhmässä; alatyypin B oli eniten kaikissa ryhmissä, 11 % oli muuta kuin alatyypin B. Keskimääräinen lähtötilanteen HIV-1 RNA:n määrä plasmassa oli 4,4 log₁₀ kopiota/ml (vaihteluväli 1,3–6,6). Keskimääräinen lähtötilanteen CD4+-solumäärä oli 460 solua/mm³ (vaihteluväli 0 – 1 636) ja 11 %:lla potilaista CD4+-solumäärä oli alle 200 solua/mm³. 18 % potilaista lähtötilanteen virustaakka oli yli 100 000 kopiota/ml. Molemmista tutkimuksista potilaat ositettiin lähtötilanteen HIV-1 RNA:n mukaan (korkeintaan 100 000 kopiota/ml, yli 100 000 kopiota/ml mutta korkeintaan 400 000 kopiota/ml tai yli 400 000 kopiota/ml), CD4+-solumäärän mukaan (alle 50 solua/μl, 50–199 solua/μl tai vähintään 200 solua/μl) ja alueen mukaan (Yhdysvallat tai muu kuin Yhdysvallat).

GS-US-380-1489- ja GS-US-380-1490-tutkimusten hoitotulokset viikkoon 48 ja 96 saakka esitetään taulukossa 3.

Taulukko 3: Tutkimusten GS-US-380-1489 ja GS-US-380-1490 yhdistetyt virologiset tulokset viikolla 48^a ja 96^b

| | Viikko 48 | | | Viikko 96 | | |
|--|--------------------------------------|---|---|--------------------------------------|---|---|
| | 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/TA F (n = 325) ^e |
| HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml | 91 % | 93 % | 93 % | 86 % | 90 % | 86 % |
| Hoitojen välinen ero (95 %-n luottamusväli) - B/F/TAF vs. vertailuvalmiste | - | -2,1 % (-5,9– 1,6 %) | -1,9 % (-5,6– 1,8 %) | - | -3,8 % (-8,2– 0,6 %) | -0,4 % (-5,0– 4,3 %) |
| HIV-1 RNA ≥ 50 kopiota/ml^f | 3 % | 3 % | 1 % | 3 % | 2 % | 3 % |
| Ei virologisia tietoja viikon 48 tai 96 aikaikkunassa | 6 % | 4 % | 6 % | 12 % | 8 % | 11 % |
| Lopetti tutkimuslääkkeen käytön haittatapahtuman tai kuoleman vuoksi ^g | < 1 % | 1 % | 1 % | 1 % | 2 % | 2 % |
| Lopetti tutkimuslääkkeen käytön muista syistä ja viimeinen käytettävissä ollut HIV-1 RNA -arvo oli < 50 kopiota/ml ^h | 4 % | 3 % | 4 % | 9 % | 5 % | 7 % |

| | Viikko 48 | | | Viikko 96 | | |
|--|---------------------------|---|----------------------------------|---------------------------|---|---|
| | 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/TA F (n = 325) ^e |
| Tietoja puuttui aikaikkunan ajalta, mutta potilaat käyttivät tutkimuslääkettä | 2 % | < 1 % | 1 % | 1 % | 1 % | 1 % |
| Niiden potilaiden osuus (%), joilla HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml, alaryhmittäin | | | | | | |
| Lähtötilanteen virustaakaan mukaan | | | | 87 % | 91 % | 86 % |
| ≤ 100 000 kopiota/ml | 92 % | 94 % | 93 % | 82 % | 84 % | 87 % |
| > 100 000 kopiota/ml | 87 % | 90 % | 94 % | | | |
| Lähtötilanteen CD4+- solumäärä | | | | | | |
| < 200 solua/mm ³ | 90 % | 81 % | 100 % | 83 % | 81 % | 94 % |
| ≥ 200 solua/mm ³ | 91 % | 94 % | 92 % | 86 % | 91 % | 86 % |
| HIV-1 RNA < 20 kopiota/ml | 85 % | 87 % | 87 % | 80 % | 85 % | 80 % |

ABC = abakaviiri DTG = dolutegraviiri 3TC = lamivudiini F/TAF = emtrisitabiinin ja tenofoviirialafenamidin yhdistelmä

a Viikon 48 aikaikkuna sisälsi päivien 295 ja 378 välisen ajan (ko. päivät mukaan luettuna).

b Viikon 96 aikaikkuna sisälsi päivien 631 ja 714 välisen ajan (ko. päivät mukaan luettuna).

c Yhdistetty tutkimuksista GS-US-380-1489 (n = 314) ja GS-US-380-1490 (n = 320).

d Tutkimus GS-US-380-1489.

e Tutkimus GS-US-380-1490.

f Sisältää potilaat, joilla oli ≥ 50 kopiota/ml viikon 48 tai 96 aikaikkunassa, potilaat, jotka lopettivat hoidon ennen aikaisesta tehon puutteen tai häviämisen vuoksi (n = 0), ja potilaat, jotka keskeyttivät tutkimukseen osallistumisen muista syistä kuin haittatapahtuman, kuoleman tai tehon puutteen tai häviämisen vuoksi (viikolla 48 B/F/TAF n = 12, ABC/DTG/3TC n = 2, DTG + F/TAF n = 3; viikolla 96 B/F/TAF n = 15, ABC/DTG/3TC n = 4, DTG+F/TAF n = 4) ja joiden virusarvo lopettamishetkellä oli ≥ 50 kopiota/ml.

g Sisältää potilaat, jotka keskeyttivät tutkimukseen osallistumisen haittatapahtuman tai kuoleman vuoksi milloin tahansa alkaen päivästä 1 koko aikaikkunan loppuun asti, jos keskeytymisen vuoksi ei saatu hoitoa koskevia virologisia tietoja kyseisen aikaikkunan aikana.

h Sisältää potilaat, jotka keskeyttivät tutkimukseen osallistumisen muiden syiden kuin haittatapahtuman, kuoleman tai tehon puutteen tai häviämisen vuoksi, esim. vetäytyivät tutkimuksesta tai katosivat seurannasta.

B/F/TAF oli saavutetun HIV-1 RNA -pitoisuuden < 50 kopiota/ml osalta sekä viikolla 48 että 96 vähintään samanveroinen kuin abakaviirin, dolutegraviirin ja lamivudiinin yhdistelmä ja dolutegraviiri yhdessä emtrisitabiinin ja tenofoviirialafenamidin kanssa. Hoitotulokset hoitoryhmien välillä olivat samanlaiset alaryhmissä, jotka perustuivat ikään, sukupuoleen, rotuun, lähtötilanteen virustaakaan, lähtötilanteen CD4+-solumäärään ja alueeseen.

Tutkimuksissa GS-US-380-1489 ja GS-US-380-1490 CD4+-solumäärä oli suurentunut lähtötilanteesta viikkoon 96 mennessä keskimäärin seuraavasti: yhdistetty B/F/TAF-ryhmä: 262 solua/mm³, abakaviirin, dolutegraviirin ja lamivudiinin yhdistelmää saaneiden ryhmä: 288 solua/mm³ ja dolutegraviiria yhdessä emtrisitabiinin ja tenofoviirialafenamidin yhdistelmän kanssa saaneiden ryhmä: 281 solua/mm³.

HIV-1-infektiopotilaat, joilla on saavutettu virologinen vaste

Hoidon vaihdon tehoa ja turvallisuutta siirryttäessä abakaviirin ja lamivudiinin yhdistelmän kanssa käytetystä dolutegraviirista tai abakaviirin, dolutegraviirin ja lamivudiinin yhdistelmästä B/F/TAF-valmisteeseen arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa GS-US-380-1844, johon osallistui virologisen vasteen saavuttaneita (HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml)

aikuisia, joilla oli HIV-1-infektio (n = 563). Potilailta edellytettiin, että heillä oli säilynyt vakaa vaste (HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml) lähtötilanteen hoito-ohjelmassa vähintään 3 kuukauden ajan ennen tutkimukseen osallistumista. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 joko vaihtamaan B/F/TAF-hoitoon lähtötilanteessa (n = 282) tai jatkamaan lähtötilanteen antiretroviraalisessa hoito-ohjelmassaan (n = 281). Potilaiden keskimääräinen ikä oli 45 vuotta (vaihteluväli 20–71), 89 % oli miehiä, 73 % valkoihoisia ja 22 % mustaihoisia. Potilaista 17 % määriteltiin latinalaisamerikkalaisiksi. Eri HIV-1-alatyypin esiintyvyys oli hoitoryhmissä samankaltainen; alatyyppejä B oli eniten molemmissa ryhmissä, 5 % oli muuta kuin alatyyppejä B. Keskimääräinen lähtötilanteen CD4+-solumäärä oli 723 solua/mm³ (vaihteluväli 124 – 2 444).

Hoidon vaihdon tehoa ja turvallisuutta siirryttäessä joko abakaviirin ja lamivudiinin yhdistelmästä tai emtrisitabiinin ja tenofoviirisoproksiilifumaraatin yhdistelmästä (200/300 mg) yhdistettynä atansaviiriin tai darunaviiriin (tehostettuna joko kobisistaatilla tai ritonaviirilla) B/F/TAF-valmisteeseen arvioitiin satunnaistetussa, avoimessa tutkimuksessa GS-US-380-1878, johon osallistui virologisen vasteen saavuttaneita aikuisia, joilla oli HIV-1-infektio (n = 577). Potilailta edellytettiin, että heillä oli säilynyt vakaa vaste lähtötilanteen hoito-ohjelmassa vähintään 6 kuukauden ajan ja että heitä ei ole aikaisemmin hoidettu millään INSTI-valmisteella. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 joko vaihtamaan B/F/TAF-hoitoon (n = 290) tai jatkamaan lähtötilanteen antiretroviraalisessa hoito-ohjelmassaan (n = 287). Potilaiden keskimääräinen ikä oli 46 vuotta (vaihteluväli 20–79), 83 % oli miehiä, 66 % valkoihoisia ja 26 % mustaihoisia. Potilaista 19 % määriteltiin latinalaisamerikkalaisiksi. Keskimääräinen lähtötilanteen CD4+-solumäärä oli 663 solua/mm³ (vaihteluväli 62 – 2 582). Eri alatyypin esiintyvyys oli hoitoryhmissä samankaltainen; alatyyppejä B oli eniten molemmissa ryhmissä, 11 % oli muuta kuin alatyyppejä B. Potilaat ositettiin aikaisemman hoito-ohjelman mukaan. Seulontavaiheessa 15 % potilaista sai abakaviirin ja lamivudiinin yhdistelmää sekä atansaviiriä tai darunaviiriä (tehostettuna joko kobisistaatilla tai ritonaviirilla), ja 85 % potilaista sai emtrisitabiinin ja tenofoviirisoproksiilifumaraatin yhdistelmää sekä atansaviiriä tai darunaviiriä (tehostettuna joko kobisistaatilla tai ritonaviirilla).

GS-US-380-1844- ja GS-US-380-1878-tutkimusten hoitotulokset viikkoon 48 saakka esitetään taulukossa 4.

Taulukko 4: Tutkimusten GS-US-380-1844 ja GS-US-380-1878 virologiset tulokset viikolla 48^a

| | GS-US-380-1844-tutkimus | | GS-US-380-1878-tutkimus | |
|--|-------------------------|--------------------------|-------------------------|---|
| | B/F/TAF (n = 282) | ABC/DTG/3TC (n = 281) | B/F/TAF (n = 290) | Lähtötilanteen ATV- tai DRV- pohjainen hoito- ohjelma (n = 287) |
| HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml | 94 % | 95 % | 92 % | 89 % |
| Hoitojen välinen ero (95 %:n luottamusväli) | -1,4 % (-5,5–2,6 %) | | 3,2 % (-1,6–8,2 %) | |
| HIV-1 RNA ≥ 50 kopiota/ml^b | 1 % | < 1 % | 2 % | 2 % |
| Hoitojen välinen ero (95 %:n luottamusväli) | 0,7 % (-1,0–2,8 %) | | 0,0 % (-2,5–2,5 %) | |

| | GS-US-380-1844-tutkimus | | GS-US-380-1878-tutkimus | |
|--|-------------------------|--------------------------|-------------------------|---|
| | B/F/TAF (n = 282) | ABC/DTG/3TC (n = 281) | B/F/TAF (n = 290) | Lähtötilanteen ATV- tai DRV- pohjainen hoito- ohjelma (n = 287) |
| Ei virologisia tietoja viikon 48 aikaikkunassa | 5 % | 5 % | 6 % | 9 % |
| Lopetti tutkimuslääkkeen käytön häiritsevän tai kuoleman vuoksi ja viimeinen käytettävissä ollut HIV-1 RNA -arvo oli < 50 kopiota/ml | 2 % | 1 % | 1 % | 1 % |
| Lopetti tutkimuslääkkeen käytön muista syistä ja viimeinen käytettävissä ollut HIV-1 RNA -arvo oli < 50 kopiota/ml ^c | 2 % | 3 % | 3 % | 7 % |
| Tietoja puuttui aikaikkunan ajalta, mutta potilaat käyttivät tutkimuslääkettä | 2 % | 1 % | 2 % | 2 % |

ABC = abakaviiri ATV = atatsanaviiri DRV = darunaviiri DTG = dolutegraviiri 3TC = lamivudiini

a Viikon 48 aikaikkuna sisälsi päivien 295 ja 378 välisen ajan (ko. päivät mukaan luettuna).

b Sisältää potilaat, joilla oli ≥ 50 kopiota/ml viikon 48 aikaikkunassa, potilaat, jotka lopettivat hoidon ennen aikaisesta tehon puutteen tai häviämisen vuoksi, ja potilaat, jotka keskeyttivät tutkimukseen osallistumisen muista syistä kuin tehon puutteen tai häviämisen vuoksi ja joiden virusarvo lopettamishetkellä oli ≥ 50 kopiota/ml.

c Sisältää potilaat, jotka keskeyttivät tutkimukseen osallistumisen muiden syiden kuin häiritsevän, kuoleman tai tehon puutteen tai häviämisen vuoksi, esim. vetäytyivät tutkimuksesta tai katosivat seurannasta.

B/F/TAF oli vähintään samanarvoinen kuin vertailuhoito kummassakin tutkimuksessa. Hoitotulokset eri hoitoryhmissä olivat samanlaiset alaryhmissä, jotka perustuivat ikään, sukupuoleen, rotuun ja alueeseen.

GS-US-380-1844-tutkimuksessa CD4+-solumäärän keskimääräinen muutos lähtötilanteeseen verrattuna viikolla 48 oli -31 solua/mm³ potilailla, jotka vaihtoivat B/F/TAF-valmisteseen, ja 4 solua/mm³ potilailla, jotka jatkoivat hoitoa abakaviirin, dolutegraviirin ja lamivudiinin yhdistelmällä. GS-US-380-1878-tutkimuksessa CD4+-solumäärän keskimääräinen muutos lähtötilanteeseen verrattuna viikolla 48 oli 25 solua/mm³ potilailla, jotka vaihtoivat B/F/TAF-valmisteseen, ja 0 solua/mm³ potilailla, jotka jatkoivat lähtötilanteen hoito-ohjelmaansa.

Potilaat, joilla on samanaikaisesti HIV- ja HBV-infektio

Potilaita, joilla on samanaikaisesti HIV- ja HBV-infektio ja jotka ovat saaneet B/F/TAF-hoitoa, on vähän. Tutkimuksessa GS-US-380-1490 kahdeksan potilasta, joilla oli samanaikaisesti HIV- ja HBV-infektio lähtötilanteessa, satunnaistettiin saamaan B/F/TAF-valmistetta. Viikolla 48 seitsemällä potilaalla HBV oli suprimoitu (HBV DNA < 29 IU/ml) ja heillä todettu HIV-1 RNA -määrä oli < 50 kopiota/ml. Yhdeltä potilaalta puuttuivat HBV DNA -tiedot viikolla 48. Viikolla 96 HBV oli suprimoitu neljällä potilaalla ja heillä todettu HIV-1 RNA -määrä oli < 50 kopiota/ml. Neljästä potilaasta puuttuivat HBV DNA -tiedot viikolla 96 (yksi kadonnut seurannasta viikolta 48 alkaen, yksi kadonnut seurannasta viikon 72 jälkeen, yhdestä puuttuivat HBV-tiedot mutta HIV-1 RNA -määrä oli < 50 kopiota/ml ja yhdestä puuttuivat tiedot viikon 96 aikaikkunassa).

Tutkimuksessa GS-US-380-1878, viikolla 48, 100 %:lla B/F/TAF-haaran potilaista (8/8), joilla oli lähtötilanteessa sekä HIV- että HBV-infektio, säilyi HBV DNA -määrä < 29 IU/ml (puuttuvat tiedot jätettiin pois analyysistä) ja HIV RNA -määrä < 50 kopiota/ml.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Biktarvy-valmisteen käytöstä yhden tai useamman pediatrisen potilasryhmän hoidossa käyttöaiheessa ihmisen HIV-1-infektio (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta annettu biktegraviiri imeytyy niin, että huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 2,0–4,0 tunnin kuluttua B/F/TAF-valmisteen antamisesta. Tyhjään mahaan antamiseen verrattuna B/F/TAF-valmisteen antaminen kohtalaisesti rasvaa sisältävän (~ 600 kcal, 27 % rasvaa) tai runsaasti rasvaa sisältävän (~ 800 kcal, 50 % rasvaa) aterian yhteydessä suurensi biktegraviirin AUC-arvoa 24 %. Tätä vähäistä muutosta ei pidetä kliinisesti merkittävänä, ja B/F/TAF-valmiste voidaan antaa aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan.

Kun B/F/TAF-valmistetta annettiin aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan aikuisille, joilla oli HIV-1-infektio, biktegraviirin toistuvan annoksen keskimääräiset (variaatiokerroin, %) farmakokineettiset parametrit olivat $C_{\max} = 6,15 \mu\text{g/ml}$ (22,9 %), $AUC_{\tau} = 102 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (26,9 %) ja $C_{\text{trough}} = 2,61 \mu\text{g/ml}$ (35,2 %).

Suun kautta annettu emtrisitabiini imeytyy nopeasti ja laajasti, ja huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 1,5–2,0 tunnin kuluttua B/F/TAF-valmisteen antamisesta. Emtrisitabiinin 200 mg:n kovien kapselien keskimääräinen absoluuttinen hyötyosuus oli 93 %. Systeeminen emtrisitabiinialtistus säilyi muuttumattomana, kun emtrisitabiini annettiin aterian yhteydessä. B/F/TAF-valmiste voidaan antaa aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan.

Kun B/F/TAF-valmistetta annettiin suun kautta aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan aikuisille, joilla oli HIV-1-infektio, emtrisitabiinin toistuvan annoksen keskimääräiset (variaatiokerroin, %) farmakokineettiset parametrit olivat $C_{\max} = 2,13 \mu\text{g/ml}$ (34,7 %), $AUC_{\tau} = 12,3 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (29,2 %) ja $C_{\text{trough}} = 0,096 \mu\text{g/ml}$ (37,4 %).

Suun kautta annettu tenofoviirialafenamidi imeytyy nopeasti, ja huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 0,5–2,0 tunnin kuluttua B/F/TAF-valmisteen antamisesta. Tyhjään mahaan antamiseen verrattuna tenofoviirialafenamidin antaminen kohtalaisesti rasvaa sisältävän (~ 600 kcal, 27 % rasvaa) aterian yhteydessä suurensi AUC_{last} -arvoa 48 % ja runsaasti rasvaa sisältävän (~ 800 kcal, 50 % rasvaa) aterian yhteydessä 63 %. Näitä kohtalaisia muutoksia ei pidetä kliinisesti merkittävinä, ja B/F/TAF-valmiste voidaan antaa aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan.

Kun B/F/TAF-valmistetta annettiin aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan aikuisille, joilla oli HIV-1-infektio, tenofoviirialafenamidin toistuvan annoksen keskimääräiset (variaatiokerroin, %) farmakokineettiset parametrit olivat $C_{\max} = 0,121 \mu\text{g/ml}$ (15,4 %) ja $AUC_{\tau} = 0,142 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (17,3 %).

Jakautuminen

Biktegraviirin sitoutuminen ihmisen plasmaproteiineihin *in vitro* oli > 99 % (vapaa fraktio ~ 0,25 %). Ihmisen veressä *in vitro* todetun biktegraviiripitoisuuden suhde plasmassa *in vitro* todettuun biktegraviiripitoisuuteen oli 0,64.

Emtrisitabiinin sitoutuminen ihmisen plasmaproteiineihin *in vitro* oli < 4 % ja pitoisuudesta riippumatonta välillä 0,02–200 $\mu\text{g/ml}$. Kun huippupitoisuus plasmassa oli saavutettu, plasman ja veren lääkepitoisuuden suhde oli keskimäärin ~ 1,0, ja siennesteen ja plasman lääkepitoisuuden suhde oli keskimäärin ~ 4,0.

Tenofoviirin sitoutuminen ihmisen plasmaproteiineihin *in vitro* on < 0,7 % ja pitoisuudesta riippumatonta välillä 0,01–25 $\mu\text{g/ml}$. Tenofoviirialafenamidin sitoutuminen ihmisen plasmaproteiineihin *ex vivo* kliinisissä tutkimuksissa kerätyissä näytteissä oli noin 80 %.

Biotransformaatio

Biktegraviirin tärkein eliminaatioreitti ihmisillä on metabolia. *In vitro* -fenotyypitystutkimuksissa on osoitettu, että biktegraviiri metaboloituu pääasiassa CYP3A:n ja UGT1A1:n välityksellä. Kun

[¹⁴C]-biktegraviiria annettiin kerta-annos suun kautta, ~ 60 % annoksesta erittyi ulosteeseen, ja se sisälsi muuttumatonta lääkeainetta, desfluorihydroksi-BIC-kysteiniinikonjugaattia ja muita vähäisempiä oksidatiivisia metaboliitteja. Annoksesta 35 % erittyi virtsaan, ja se koostui pääasiassa biktegraviirin glukuronidista ja muista vähäisemmistä oksidatiivisista metaboliiteista ja niiden vaiheen II konjugaatteista. Muuttumattoman lääkeaineen munuaispuhdistuma oli hyvin pieni.

[¹⁴C]-emtrisitabiinin antamisen jälkeen koko emtrisitabiiniannos erittyi virtsaan (~ 86 %) ja ulosteeseen (~ 14 %). Annoksesta 13 % erittyi virtsaan kolmena oletettuna metaboliittina. Emtrisitabiinin biotransformaatio käsittää tioliosan hapettumisen, jolloin muodostuu 3'-sulfoksididiastereomeerejä (~ 9 % annoksesta), ja konjugaation glukuronihapon kanssa, jolloin muodostuu 2'-O-glukuronidia (~ 4 % annoksesta). Muita metaboliitteja ei ollut tunnistettavissa.

Tenofoviirialafenamidin tärkein eliminaatioreitti ihmisillä on metabolia, jonka osuus suun kautta otetusta annoksesta on > 80 %. *In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että tenofoviirialafenamidi metaboloituu tenofoviiriksi (päämetaboliitti) katepsiini A:n vaikutuksesta perifeerisen veren mononuklearisoluissa (lymfosyytit ja muut HI-viruksen kohdesolut mukaan lukien) ja makrofageissa, sekä karboksyyliesteri-1:n vaikutuksesta maksasoluissa. *In vivo* tenofoviirialafenamidi hydrolysoituu solujen sisällä, jolloin muodostuu tenofoviiria (päämetaboliitti), joka fosforyloituu vaikuttavaksi metaboliitiksi, tenofoviiridifosfaatiksi. Ihmisellä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa suun kautta otettu 25 mg:n tenofoviirialafenamidiannos johti tenofoviiridifosfaattipitoisuuksiin, jotka olivat > 4 kertaa suuremmat perifeerisen veren mononuklearisoluissa, ja tenofoviiripitoisuuksiin, jotka olivat > 90 % pienemmät plasmassa, verrattuna E/C/F/TDF:n sisältämään, suun kautta annettavaan 300 mg:n tenofoviiridisoproksiilifumaraattiannokseen.

Eliminaatio

Biktegraviiri eliminoituu pääasiassa metaboloitumalla maksassa. Muuttumattoman biktegraviirin erittyminen munuaisten kautta on vähäisempää (~ 1 % annoksesta). Biktegraviirin puoliintumisaika plasmassa oli 17,3 tuntia.

Emtrisitabiini erittyy pääasiassa munuaisten kautta sekä glomerulussuodatuksella että aktiivisella tubulaarisella erityksellä. Emtrisitabiinin puoliintumisaika plasmassa oli noin 10 tuntia.

Tenofoviirialafenamidi eliminoituu tenofoviiriksi metaboloitumisensa jälkeen. Tenofoviirialafenamidin puoliintumisaajan mediaani plasmassa on 0,51 tuntia ja tenofoviirin 32,37 tuntia. Tenofoviiri eliminoituu munuaisten kautta sekä glomerulussuodatuksella että aktiivisella tubulaarisella erityksellä. Muuttumaton tenofoviirialafenamidi erittyy vähäisemmin munuaisten kautta; tätä reittiä alle 1 % annoksesta poistuu virtsaan.

Lineaarisuus

Biktegraviirin toistuvan annoksen farmakokinetiikka on annoksesta riippuvainen annosvälillä 25–100 mg. Emtrisitabiinin toistuvan annoksen farmakokinetiikka on annoksesta riippuvainen annosvälillä 25–200 mg. Tenofoviirialafenamidialtistukset ovat annoksesta riippuvaisia annosvälillä 8–125 mg.

Muut erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Biktegraviirin, tenofoviirialafenamidin tai tenofoviirin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkityksellisiä eroja terveiden tutkittavien ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (arvioitu CrCl < 30 ml/min) sairastavien tutkittavien välillä. Biktegraviiria tai tenofoviirialafenamidia koskevia farmakokineettisiä tietoja ei ole olemassa potilaista, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 15 ml/min. Keskimääräinen systeeminen emtrisitabiinialtistus oli suurempi potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (CrCl < 30 ml/min) (33,7 µg•h/ml), verrattuna tutkittaviin, joilla munuaisten toiminta oli normaalia (11,8 µg•h/ml).

Maksan vajaatoiminta

Kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla ei havaittu kliinisesti merkityksellisiä muutoksia biktegraviiriin farmakokinetiikassa. Emtrisitabiinin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla. Emtrisitabiini ei kuitenkaan metaboloidu merkittävästi maksan entsyymien välityksellä, joten maksan vajaatoiminnan vaikutuksen pitäisi olla vähäinen. Lievää, kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei havaittu kliinisesti merkityksellisiä muutoksia tenofoviirialafenamidin tai sen metaboliitin tenofoviiriin farmakokinetiikassa.

Ikä, sukupuoli ja rotu

Biktegraviiriin, emtrisitabiiniin ja tenofoviiriin farmakokinetiikkaa ei ole täysin selvitetty iäkkäillä (≥ 65 -vuotiailla). Aikuisilla tehdyistä tutkimuksista yhdistettyjen farmakokineettisen tietojen populaatioanalyysissä ei todettu ikään, sukupuoleen tai rotuun liittyviä kliinisesti merkittäviä eroja biktegraviiri-, emtrisitabiini- ja tenofoviirialafenamidialtistuksessa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Biktegraviiri ei ollut mutageeninen eikä klastogeeninen tavanomaisissa genotoksisuusmäärityksissä.

Biktegraviiri ei ollut karsinogeeninen 6 kuukautta kestäneessä rasH2-siirtogeenisillä hiirillä tehdyssä tutkimuksessa (annoksilla, jotka olivat enintään 100 mg/kg vuorokaudessa uroksilla ja 300 mg/kg vuorokaudessa naarailla ja saivat aikaan uroksilla noin 15-kertaisen ja naarailla noin 23-kertaisen altistuksen verrattuna ihmisen altistukseen ihmiselle suositellulla annoksella) eikä 2 vuotta kestäneessä rotilla tehdyssä tutkimuksessa (annoksilla, jotka olivat enintään 300 mg/kg vuorokaudessa ja jotka saivat aikaan noin 31-kertaisen altistuksen verrattuna altistukseen ihmisillä).

Apinoilla tehdyt biktegraviiritutkimukset osoittivat, että toksisuuden ensisijainen kohde-elin on maksa. Maksaan ja sappiteihin kohdistuvaa toksisuutta osoitettiin 39 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa annostuksella 1 000 mg/kg/vuorokaudessa, joka sai aikaan noin 16-kertaisen altistuksen verrattuna ihmisen altistukseen ihmiselle suositellulla annoksella. Toksinen vaikutus oli osittain korjaantunut 4-viikon palautumisjakson jälkeen.

Biktegraviirilla tehdyissä eläinkokeissa ei ole saatu näyttöä teratogeenisuudesta tai vaikutuksista lisääntymiseen. Tiineyden aikana biktegraviiriä saaneiden rotta- ja kaninaaraiden jälkeläisissä ei havaittu toksikologisesti merkittäviä vaikutuksia kehitykseen.

Emtrisitabiinilla tehtyjen farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Emtrisitabiinin on osoitettu olevan lievästi karsinogeeninen hiirillä ja rotilla.

Rotilla ja koirilla tehdyissä ei-kliinisissä tenofoviirialafenamiditutkimuksissa ilmeni, että luusto ja munuaiset ovat toksisuuden ensisijaiset kohde-elimet. Luustotoksisuutta havaittiin pienentyneenä luun mineraalitiheytenä rotilla ja koirilla tenofoviirialtistuksilla, jotka olivat vähintään 43 kertaa suurempia kuin B/F/TAF-valmisteiden annon jälkeen odotetut altistukset. Koirien silmissä havaittiin hyvin vähäinen histiosyytti-infiltraatio tenofoviirialafenamidialtistuksen ollessa noin 14 kertaa suurempi ja tenofoviirialtistuksen ollessa noin 43 kertaa suurempi kuin B/F/TAF-valmisteiden annon jälkeen odotetut altistukset.

Tenofoviirialafenamidi ei ollut mutageeninen eikä klastogeeninen tavanomaisissa genotoksisuusmäärityksissä.

Koska tenofoviirialtistus on rotilla ja hiirillä tenofoviirialafenamidin annon jälkeen pienempi tenofoviiridisoproksiilifumaraattiin verrattuna, karsinogeenisuustutkimukset ja peri-postnataalin tutkimus rotilla tehtiin vain tenofoviiridisoproksiilifumaraatilla. Karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Rotilla ja kaneilla tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa ei ilmennyt mitään vaikutuksia paritteluun, hedelmällisyyteen, tiineyteen tai sikiöön liittyviin tekijöihin.

Tenofoviiridisoproksiilifumaraatti kuitenkin pienensi poikasten elinkykyisyysindeksiä ja painoa peripostnataalisessa toksisuustutkimuksessa emolle toksisilla annoksilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa
Kroskarmelloosinatrium
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Polyvinyylialkoholi
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli
Talkki
Punainen rautaoksidi (E172)
Musta rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Älä käytä, jos purkin suun sinetti on rikki tai puuttuu.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Valkoinen suurtiheyksisestä polyeteenistä (HDPE) valmistettu purkki, jossa on polypropeenista valmistettu lapsiturvallinen kierrekorkki, joka on tiivistetty induktioaktivoidulla alumiinikalvotiivisteellä. Purkissa on 30 kalvopäällysteistä tablettia. Kukin purkki sisältää silikageelikuivausainetta ja polyestერიpehmusteen.

Saatavilla ovat seuraavat pakkauskoot: ulkopakkaus, jossa on yksi purkki, joka sisältää 30 kalvopäällysteistä tablettia, ja ulkopakkaus, jossa on 90 kalvopäällysteistä tablettia (3 purkkia, joissa kussakin 30 tablettia).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1289/001
EU/1/18/1289/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21 kesäkuuta 2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvanhaltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

PURKIN JA PAKKAUKSEN MERKINNÄT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Biktarvy 50 mg / 200 mg / 25 mg kalvopäällysteiset tabletit
biktegraviiri, emtrisitabiini ja tenofoviiralafenamidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää biktegraviirinatriumia määrän, joka vastaa 50 mg biktegraviiria, emtrisitabiinia 200 mg ja tenofoviiralafenamidifumaraattia määrän, joka vastaa 25 mg tenofoviiralafenamidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kalvopäällysteistä tablettia

90 kalvopäällysteistä tablettia (3 purkkia, joissa kussakin 30 tablettia)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. **Pidä purkki tiiviisti suljettuna.**

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1289/001 30 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/18/1289/002 90 kalvopäällysteistä tablettia (3 purkkia, joissa kussakin 30 tablettia)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Biktarvy [vain ulkopakkauksessa]

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen. [vain ulkopakkauksessa]

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC: {numero}
SN: {numero}
NN: {numero}
[vain ulkopakkauksessa]

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Biktarvy 50 mg / 200 mg / 25 mg kalvopäällysteiset tabletit biktegraviiri, emtrisitabiini ja tenofoviirialafenamidi

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Biktarvy on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Biktarvy-valmistetta
3. Miten Biktarvy-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Biktarvy-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Biktarvy on ja mihin sitä käytetään

Biktarvy sisältää kolmea vaikuttavaa ainetta:

- **biktegraviiri**, retroviruslääke, joka kuuluu integraasisäikeen siirron estäjiin (INSTI)
- **emtrisitabiini**, retroviruslääke, joka kuuluu nukleosidikäänteiskopioijaentsyymien estäjiin (NRTI)
- **tenofoviirialafenamidi**, retroviruslääke, joka kuuluu nukleotidikäänteiskopioijaentsyymien estäjiin (NtRTI)

Biktarvy on tabletti, joka on tarkoitettu ihmisen immuunikatovirus 1 -infektion (HIV-1-infektion) hoitoon aikuisille.

Biktarvy vähentää HIV:n määrää elimistössä. Tämä parantaa immuunijärjestelmää ja pienentää HIV-infektioon liittyvien sairauksien kehittymisen riskiä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Biktarvy-valmistetta

Älä ota Biktarvy-valmistetta:

- **Jos olet allerginen biktegraviirille, emtrisitabiinille, tenofoviirialafenamidille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).**

- **Jos käytät jotakin näistä lääkkeistä:**
 - **rifampisiini**, käytetään tiettyjen bakteeri-infektioiden, kuten tuberkuloosin, hoitoon
 - **mäkikuisma** (*Hypericum perforatum*), rohdosvalmiste, jota käytetään masennuksen ja ahdistuneisuuden hoitoon, tai sitä sisältävät valmisteet.

→ Jos jokin näistä koskee sinua, **älä ota Biktarvy-valmistetta ja kerro asiasta lääkärille välittömästi.**

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Biktarvy-valmistetta:

- **Jos sinulla on maksavaivoja tai sinulla on ollut maksasairaus, kuten hepatiitti.** Potilailla, joilla on maksasairaus, mukaan lukien krooninen hepatiitti B tai C, ja joita hoidetaan antiretroviraalisilla lääkkeillä, on suurempi vaikeiden ja mahdollisesti kuolemaan johtavien maksakomplikaatioiden riski. Jos sinulla on hepatiitti B -infektio, lääkäri harkitsee huolellisesti, mikä on paras hoito sinulle.
 - **Jos sinulla on hepatiitti B -infektio.** Maksavaivat saattavat pahentua, kun lopetat Biktarvy-valmisteen ottamisen.
- Älä lopeta Biktarvy-valmisteen ottamista, jos sinulla on hepatiitti B. Keskustele ensin lääkärin kanssa. Lisää tietoja on kohdassa 3, *Älä lopeta Biktarvy-valmisteen ottamista.*

Biktarvy-valmisteen käytön aikana

Kun aloitat Biktarvy-valmisteen ottamisen, kiinnitä huomiota seuraaviin:

- **tulehduksen tai infektion oireet**
- **nivelkipu, jäykkyys tai luustovaivat.**

→ Jos havaitset tällaisen oireen, **kerro heti lääkärille.** Katso lisätietoja kohdasta 4, *Mahdolliset haittavaikutukset.*

Vaikka Biktarvy-valmisteen käytön yhteydessä ei ole havaittu munuaisvaivoja, niitä saattaa ilmetä, jos käytät Biktarvy-valmistetta pitkäaikaisesti.

Voit edelleen tartuttaa HIV:n muihin, vaikka käytät tätä lääkettä. Tehokas retroviruslääkitys kuitenkin pienentää tartunnan todennäköisyyttä. Keskustele lääkärin kanssa varotoimenpiteistä, jotka ovat tarpeen, jotta muut ihmiset välttyvät saamasta tartuntaa. Tämä lääke ei paranna HIV-infektiota. Kun otat Biktarvy-valmistetta, sinulle voi silti kehittyä infektioita tai muita HIV-infektioon liittyviä sairauksia.

Lapset ja nuoret

Älä anna tätä lääkettä lapsille tai nuorille, jotka ovat alle 18-vuotiaita. Biktarvy-valmisteen käyttöä lapsille tai alle 18-vuotiaille nuorille ei ole vielä tutkittu.

Muut lääkevalmisteet ja Biktarvy

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Biktarvy-valmisteella saattaa olla yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa. Tämän vuoksi Biktarvy-valmisteen tai muiden lääkkeiden pitoisuus veressä saattaa muuttua. Tämä saattaa estää lääkkeitä toimimasta kunnolla, tai se saattaa pahentaa haittavaikutuksia. Joissakin tapauksissa lääkärin saattaa olla tarpeen muuttaa annostasi tai tarkistaa veriarvosasi.

Lääkkeitä, joita ei saa koskaan ottaa Biktarvy-valmisteen kanssa:

- **rifampisiini**, käytetään tiettyjen bakteeri-infektioiden, kuten tuberkuloosin, hoitoon

- **mäkikuisma** (*Hypericum perforatum*), rohdosvalmiste, jota käytetään masennuksen ja ahdistuneisuuden hoitoon, tai sitä sisältävät valmisteet.

→ Jos käytät jotakin näistä lääkkeistä, **älä ota Biktarvy-valmistetta ja kerro asiasta heti lääkärille.**

Keskustele lääkärin kanssa, jos käytät seuraavia lääkkeitä:

- **lääkkeet, joita käytetään HIV- ja/tai hepatiitti B -infektioiden hoitoon** ja jotka sisältävät:
 - adefoviiridipivoksiilia, atatsanaviiria, biktograviiria, emtrisitabiinia, lamivudiinia, tenofoviirialafenamidia tai tenofoviiridisoproksiilia
- **antibiootit, joita käytetään bakteeri-infektioiden hoitoon** ja jotka sisältävät:
 - atsitromysiinia, klaritromysiinia, rifabutiinia tai rifapentiinia
- **kouristuslääkkeet, joita käytetään epilepsian hoitoon** ja jotka sisältävät:
 - karbamatsepiinia, okskarbatsepiinia, fenobarbitaalia tai fenytoiinia
- **immunosuppressantit, joita käytetään elimistön immuunireaktion säätelyyn kudoksen tai elimen siirron jälkeen** ja jotka sisältävät siklosporiinia
- **haavaumien hoitoon tarkoitetut lääkkeet, jotka sisältävät sukralfaattia**
-

→ **Kerro lääkärille, jos käytät jotakin näistä lääkkeistä.** Älä lopeta lääkitystäsi ottamatta yhteyttä lääkäriin.

Kysy lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta neuvoa, jos käytät:

- **antasideja**, jotka on tarkoitettu mahahaavan, närästyksen tai happorefluksin hoitoon ja jotka sisältävät alumiini- ja/tai magnesiumhydroksidia
- **mineraalilisiä tai vitamiineja**, jotka sisältävät magnesiumia tai rautaa.

→ **Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa, ennen kuin ota Biktarvy-valmistetta**, jos käytät jotakin näistä valmisteista.

Antasidit ja magnesiumlisät: Biktarvy on otettava vähintään 2 tuntia **ennen** antasideja tai magnesiumia ja/tai alumiinia sisältäviä lisäravinteita. Biktarvy voidaan ottaa myös aterian yhteydessä vähintään 2 tuntia antasideja tai magnesiumia ja/tai alumiinia sisältävien lisäravinteiden **jälkeen**.

Rautalisät: Biktarvy on otettava vähintään 2 tuntia **ennen** rautalisiä tai se voidaan ottaa aterian yhteydessä.

Raskaus ja imetys

- Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Kysy lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä raskauden aikana.

Jos olet ottanut Biktarvy-valmistetta raskauden aikana, lääkäri saattaa määrätä säännöllisesti tehtäviä verikokeita ja muita diagnostisia kokeita lapsesi kehityksen seuraamiseksi. Lasten, joiden äidit ovat ottaneet nukleosidikäanteiskopioijaentsyymien estäjiä raskauden aikana, samaa hyöty lääkityksestä HIV-tartunnan estämisestä on suurempi kuin lääkityksen haittavaikutukset.

Älä imetä Biktarvy-hoidon aikana, sillä jotkin tämän lääkkeen vaikuttavista aineista erittyvät äidinmaitoon. On suositeltavaa olla imettämättä siksi, ettei lapsi saa virustartuntaa äidinmaidon välityksellä. Jos imettäminen on sinulle erittäin tärkeää, keskustele ensin lääkärin kanssa.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Biktarvy voi aiheuttaa huimausta. Jos sinulla ilmenee huimausta Biktarvy-hoidon aikana, älä aja autoa äläkä käytä mitään työvälineitä tai koneita.

3. Miten Biktarvy-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suosittelun annos on:

Aikuiset: yksi tabletti joka päivä aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan.

Älä pureskele, murskaa tai jaa tablettia.

→ Kysy lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta neuvoa, jos käytät:

- **antasideja**, jotka on tarkoitettu mahahaavan, närästyksen tai happorefluksin hoitoon ja jotka sisältävät alumiini- ja/tai magnesiumhydroksidia
- **mineraalilisiä tai vitamiineja**, jotka sisältävät magnesiumia tai rautaa.

→ Ks. kohdasta 2 lisätietoja näiden lääkkeiden käytöstä Biktarvy-valmisteen kanssa.

Jos otat enemmän Biktarvy-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat Biktarvy-valmistetta enemmän kuin suositellun annoksen, tähän lääkkeeseen liittyvien haittavaikutusten riski saattaa suurentua (ks. kohta 4, *Mahdolliset haittavaikutukset*).

Ota yhteys lääkäriin tai lähimmälle ensiapuasemalle välittömästi. Pidä lääkepurkki mukanasasi, jotta sinun on helpompi kertoa, mitä olet ottanut.

Jos unohdat ottaa Biktarvy-valmistetta

On tärkeää, ettet unohda yhtäkään Biktarvy-annosta.

Jos unohdat annoksen:

- **jos muistat sen 18 tunnin** kuluessa Biktarvy-annoksen normaalista ottamisajankohdasta, ota tabletti niin pian kuin mahdollista. Ota sitten seuraava annos tavalliseen aikaan.
- **jos muistat sen 18 tunnin jälkeen tai pidemmän ajan** kuluttua siitä, kun sinun piti ottaa Biktarvy-annos, älä ota unohtamaasi annosta. Odota ja ota seuraava annos tavalliseen aikaan.

Jos oksennat alle 1 tunnin kuluessa Biktarvy-valmisteen ottamisen jälkeen, ota toinen tabletti. Jos oksennat yli 1 tunnin kuluttua Biktarvy-valmisteen ottamisesta, sinun ei tarvitse ottaa toista tablettia ennen seuraavaa tavanomaista aikataulun mukaista tablettia.

Älä lopeta Biktarvy-valmisteen ottamista

Älä lopeta Biktarvy-valmisteen ottamista keskustelematta lääkärin kanssa. Biktarvy-hoidon lopettamisella saattaa olla vakavia vaikutuksia tulevaan hoitovasteeseen. Jos Biktarvy-hoito lopetetaan jostakin syystä, keskustele lääkärin kanssa ennen kuin aloitat Biktarvy-tablettien ottamisen uudelleen.

Kun Biktarvy-tablettisi alkavat olla lopussa, hanki lisää lääkäriltä tai apteekista. Tämä on erittäin tärkeää, koska virusmäärä saattaa alkaa kasvaa, jos lääkkeen ottaminen lopetetaan edes lyhyeksi aikaa. Sairaus voi sitten muuttua vaikeammiksi hoidettavaksi.

Jos sinulla on HIV-infektion lisäksi myös hepatiitti B -infektio, on erityisen tärkeää, että et lopeta Biktarvy-hoitoa keskustelematta asiasta ensin lääkärin kanssa. Sinulta joudutaan mahdollisesti

ottamaan verikokeita useiden kuukausien ajan hoidon lopettamisen jälkeen. Joillakin potilailla, joilla on pitkälle edennyt maksasairaus tai kirroosi, hoidon lopettamista ei suositella, sillä se saattaa johtaa hepatiitin pahenemiseen, mikä saattaa olla hengenvaarallista.

→ **Kerro lääkärille välittömästi** uusista tai epätavallisista oireista, joita havaitset hoidon päättymisen jälkeen, etenkin oireista, joiden epäilet liittyvän hepatiitti B -infektioon.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Mahdolliset haittavaikutukset: kerro lääkärille välittömästi

- **Kaikki merkit tulehduksesta tai infektiosta.** Joillakin potilailla, joilla on pitkälle edennyt HIV-infektio (AIDS) ja joilla on ollut aiemmin opportunistisia infektiota (infektioita, joita ilmenee ihmisillä, joilla on heikentynyt immuunijärjestelmä), aiempien infektioiden aiheuttamasta tulehduksesta saattaa ilmetä merkkejä ja oireita pian HIV-hoidon aloittamisen jälkeen. Näiden oireiden epäillään johtuvan elimistön immuunivasteen paranemisesta, mikä auttaa elimistöä taistelemaan sellaisia infektiota vastaan, joita on saattanut olla olemassa ilman näkyviä oireita.
- **Autoimmuunisairauksia**, joissa immuunijärjestelmä hyökkää elimistön terveitä kudoksia vastaan, saattaa myös ilmetä HIV-infektion hoitoon käytettävien lääkkeiden käytön aloittamisen jälkeen. Autoimmuunisairauksia saattaa ilmetä usean kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta. Tarkkaile infektiioon viittaavia oireita tai muita oireita, kuten:
 - lihasheikkoutta
 - käsistä ja jaloista alkavaa heikkoutta, joka siirtyy ylöspäin keskivartaloa kohti
 - sydämentykytystä, vapinaa tai ylivilkkautta.

→ Jos havaitset edellä mainittuja haittavaikutuksia, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin.

Yleiset haittavaikutukset

(voivat ilmetä yli 1 potilaalla kymmenestä)

- masennus
- epänormaalit unet
- päänsärky
- huimaus
- ripuli
- pahoinvointi
- väsymys (*uupumus*)

Melko harvinaiset haittavaikutukset

(voivat ilmetä alle 1 potilaalla sadasta)

- anemia
- oksentelu
- vatsakipu
- ruuansulatusongelmat, jotka ilmenevät epämiellyttävänä olona aterioiden jälkeen (*dyspepsia*)
- ilmavaivat
- kasvojen, huulten, kielen tai kurkun turpoaminen (*angioedeema*)
- kutina
- ihottuma
- nokkosihottuma (*urtikaria*)

- nivelkipu (*artralgia*)
- itsemurhakäyttäytyminen
- ahdistus
- unihäiriöt

Verikokeissa saatetaan myös havaita:

- suurenneita bilirubiini- ja/tai seerumin kreatiniiniarvoja veressä

→ Jos jokin haittavaikutuksista muuttuu vakavaksi, kerro asiasta lääkärille.

Muita vaikutuksia, joita saattaa ilmetä HIV-hoidon aikana

Seuraavien haittavaikutusten esiintyvyys on tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

- **Luustovaivat.** Joillekin potilaille, jotka käyttävät antiretroviraalisia yhdistelmälääkkeitä, kuten Biktarvy-valmistetta, saattaa kehittyä *osteonekroosiksi* kutsuttu luustosairaus (luukudoksen kuolema, joka aiheutuu luun verensaannin heikkenemisestä). Tämäntyyppisen lääkkeen pitkäaikainen käyttö, kortikosteroidien käyttö, alkoholin käyttö, merkittävästi heikentynyt immuunijärjestelmä ja ylipaino saattavat olla joitakin lukuisista riskitekijöistä tämän sairauden kehittymiselle. Osteonekroosin merkkejä ovat:
 - nivelten jäykkyys
 - nivelsäryt ja -kivut (erityisesti lonkassa, polvessa ja olkapäässä)
 - liikkumisvaikeudet.

→ Jos havaitset jonkin näistä oireista, ota yhteyttä lääkäriin.

HIV-hoidon aikana paino ja veren rasva- ja sokeriarvot saattavat nousta. Tämä liittyy osittain terveydentilan kohenemiseen ja elämäntapaan, ja veren rasva-arvojen kohdalla joskus myös itse HIV-lääkkeisiin. Lääkäri määrää kokeita näiden muutosten havaitsemiseksi.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Biktarvy-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja purkissa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän {EXP} jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Älä käytä, jos purkin suun sinetti on rikki tai puuttuu.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Biktarvy sisältää

Vaikuttavat aineet ovat biktegraviiri, emtrisitabiini ja tenofoviirialafenamidi. Yksi Biktarvy-tabletti sisältää biktegraviirinatriumia määrän, joka vastaa 50 mg biktegraviiria, emtrisitabiinia 200 mg ja tenofoviirialafenamidifumaraattia määrän, joka vastaa 25 mg tenofoviirialafenamidia.

Muut aineet ovat

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa, kroskarmelloosinatrium, magnesiumstearaatti.

Kalvopäällyste

Polyvinyylialkoholi, titaanidioksidi (E171), makrogoli, talkki, punainen rautaoksidi (E172), musta rautaoksidi (E172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Kalvopäällysteiset Biktarvy-tabletit ovat purppuranruskeita, kapselin muotoisia tabletteja, joissa on toisella puolella merkintä ”GSI” ja toisella puolella merkintä ”9883”. Biktarvy toimitetaan 30 tablettia sisältävässä purkissa sekä pakkauksessa, jossa on 3 purkkia, joista kussakin on 30 tablettia. Kukin purkki sisältää silikageelikuivausainetta, joka täytyy säilyttää purkissa suojaamassa tabletteja. Silikageelikuivausaine on pakattu erilliseen pussiin tai säiliöön eikä sitä saa niellä.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA
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

Deutschland

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

Eesti

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

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

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla:
<http://www.ema.europa.eu>.