

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab naatriumbiktegraviiri, mis vastab 30 mg biktegraviirile, 120 mg emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidfumaraati, mis vastab 15 mg tenofoviiralafenamiidile.

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab naatriumbiktegraviiri, mis vastab 50 mg biktegraviirile, 200 mg emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidfumaraati, mis vastab 25 mg tenofoviiralafenamiidile.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Roosa kapslikujuline õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrikk „BVY“ ja tableti teisel küljel on poolitusjoon. Ühe tableti mõõtmed on ligikaudu 14 mm × 6 mm. Poolitusjoon on ainult poolitamise kergendamiseks, et hõlbustada ravimi allaneelamist, mitte tableti võrdseteks annusteks jagamiseks.

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Lillakaspruun kapslikujuline õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrikk „GSI“ ja tableti teisel küljel „9883“. Ühe tableti mõõtmed on ligikaudu 15 mm × 8 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Biktarvy on näidustatud inimese 1. tüüpi immuunpuudulikkuse viiruse (HIV-1) infektsiooni raviks täiskasvanutel ja lastel vanuses vähemalt 2 aastat ja kehakaaluga vähemalt 14 kg, kellel puudub olemasolev või varasem tõendatud viraalne resistentsus integraasi inhibiitorite klassi, emtritsitabiini või tenofoviiri vastu (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama HIV-infektsiooni ravikogemusega arst.

Annustamine

Lapsed vanuses vähemalt 2 aastat ja kehakaaluga vähemalt 14 kg kuni 25 kg
Võtta üks 30 mg/120 mg/15 mg tablett üks kord ööpäevas.

Täiskasvanud ja lapsed kehakaaluga vähemalt 25 kg
Võtta üks 50 mg/200 mg/25 mg tablett üks kord ööpäevas.

Vahelejäänud annus

Juhul kui patsiendil jääb üks Biktarvy annus vahele ja plaanipärasest manustamisajast on möödunud vähem kui 18 tundi, peab ta võimalikult ruttu võtma Biktarvy't ja seejärel jätkama plaanipärase annustamisgraafikuga. Juhul kui Biktarvy võtmise tavapärasest ajast on möödunud rohkem kui 18 tundi, ei tohi patsient vahele jäänud annust manustada, vaid peab lihtsalt jätkama plaanipärase annustamisgraafikuga.

Juhul kui patsient oksendab kuni 1 tund pärast Biktarvy võtmist, tuleb võtta veel üks tablett. Juhul kui patsient oksendab rohkem kui 1 tund pärast Biktarvy võtmist, ei ole Biktarvy lisaannuse võtmine enne järgmise ettenähtud annuse võtmist vajalik.

Patsientide erirühmad

Eakad patsiendid

Patsientidel vanuses ≥ 65 eluaasta ei ole vaja Biktarvy annust korrigeerida (vt lõigud 4.8 ja 5.2).

Maksafunktsiooni kahjustus

Kerge (Child-Pugh klass A) või mõõduka (Child-Pugh klass B) maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole vaja Biktarvy annust korrigeerida. Biktarvy't ei ole uuritud raske maksafunktsiooni kahjustusega (Child-Pugh klass C) patsientidel, seetõttu ei soovitata Biktarvy't kasutada raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Neerufunktsiooni kahjustus

Patsientidel kehakaaluga ≥ 35 kg, kelle hinnanguline kreatiniini kliirens (CrCl) on ≥ 30 ml/min, ei ole vaja Biktarvy annust korrigeerida.

Täiskasvanud patsientidel, kellel on lõppfaasi neeruhaigus (hinnanguline kreatiniini kliirens < 15 ml/min) ja kes saavad kroonilist hemodialüüsi, ei ole vaja Biktarvy annust korrigeerida. Samas tuleks Biktarvy't üldiselt vältida ning kasutada neil patsientidel üksnes siis, kui potentsiaalne kasu eeldatavalt kaalub üles potentsiaalsed riskid (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Hemodialüüsi päevadel tuleb Biktarvy päevane annus manustada pärast hemodialüüsi lõppu.

Biktarvy ravi alustamist tuleks vältida patsientidel, kelle hinnanguline kreatiniini kliirens on ≥ 15 ml/min kuni < 30 ml/min või < 15 ml/min neil, kes ei saa kroonilist hemodialüüsi, sest Biktarvy ohutus neis populatsioonides ei ole kindlaks tehtud (vt lõik 5.2).

Puuduvad andmed, mille põhjal anda annustamissoovitusi neerufunktsiooni kahjustusega patsientidele kehakaaluga < 35 kg või lõppfaasis neeruhaigusega lastele vanuses alla 18 aasta.

Lapsed

Biktarvy ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 2 aasta ja kehakaaluga alla 14 kg ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne.

Biktarvy't tuleb manustada koos toiduga või ilma (vt lõik 5.2).

Mõru maitse tõttu on soovitatav õhukese polümeerikattega tablette mitte närida ega purustada.

Patsiendid, kes ei suuda tabletti tervena alla neelata, võivad tableti poolitada ning manustada mõlemad pooled üksteise järel, et korraga oleks manustatud täisannus.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Koosmanustamine koos rifampitsiini ja naistepunaga (*Hypericum perforatum*) (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Samaaegse B- või C-viirushepatiidiga nakatunud HIV-patsiendid

Retroviirusvastast ravi saanud kroonilise B- või C-hepatiidiga patsientidel on suurenenud risk raskete ja potentsiaalselt surmaga lõppevate maksakõrvaltoimete tekkeks.

Biktarvy ohutuse ja efektiivsuse kohta samaaegse HIV-1 ja C-hepatiidi viirusega (HCV) patsientidel on andmed piiratud.

Biktarvy sisaldab tenofoviiralafenamiidi, mis on aktiivne B-viirushepatiidi (HBV) vastu.

Biktarvy ravi katkestamine võib samaaegse HIV- ja HBV-nakkusega patsientidel olla seotud hepatiidi raske ägenemisega. Samaaegse HIV- ja HBV-nakkusega patsientidel tuleb Biktarvy'ga ravi katkestamisel hoolikalt jälgida nii kliinilisi kui ka laboratoorseid näitajaid vähemalt mõned kuud pärast ravi katkestamist.

Maksahaigused

Biktarvy ohutust ja efektiivsust maksafunktsiooni olulise kahjustusega patsientidel ei ole tõestatud.

Olemasoleva maksakahjustusega, kaasa arvatud aktiivse kroonilise hepatiidiga patsientidel esineb kombineeritud retroviirusvastase ravi ajal sagedamini maksafunktsiooni kahjustusi ja neid tuleb jälgida vastavalt tavapraktikale. Kui nendel patsientidel esineb maksahaiguse ägenemise nähte, peab kaaluma ravi katkestamist või lõpetamist.

Kehakaal ja metaboolsed näitajad

Retroviirusvastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. Sellised muutused võivad olla osaliselt seotud haiguskontrolli ja eluviisiga. Lipiidide puhul on mõningatel juhtudel saadud tõendeid ravi mõju kohta, samal ajal kui kehakaalu puhul puuduvad kindlad tõendid, mis seostaksid seda vastava raviga. Vere lipiidide- ja glükoosisisalduse jälgimisel tuleb lähtuda kehtivatest HIV ravijuhistest. Lipiidide häireid tuleb ravida vastavalt kliinilisele vajadusele.

Mitokondriaalne düsfunktsioon pärast *in utero* kokkupuudet

Nukleosiidi ja nukleotiidi analoogide toime mitokondriaalsele funktsioonile võib olla erineva ulatusega, kõige märkimisväärsim on see stavudiini, didanosini ja zidovudiini korral. Mitokondriaalset düsfunktsiooni on kirjeldatud HIV-negatiivsetel imikutel, kes puutusid nukleosiidi analoogidega kokku *in utero* ja/või postnataalselt, valdavalt zidovudiini sisaldavate raviskeemide kasutamise korral. Põhilised kirjeldatud kõrvaltoimed on muutused verepildis (aneemia, neutropeenid) ja metaboolsed häired (hüperlaktateemia, hüperlipaseemia). Need toimed olid sageli mööduvad. Harva on teatatud hilise tekkega närvisüsteemi häiretest (hüpertoonia, krampid, käitumishäired). Ei ole teada, kas need närvisüsteemi häired on mööduvad või püsivad. Neid leide tuleb hinnata kõigil lastel, kes puutuvad kokku nukleosiidi ja nukleotiidi analoogidega *in utero* ja kellel esinevad tundmatu etioloogiaga rasked kliinilised leiud, eriti neuroloogilised leiud. Need leiud ei mõjuta retroviirusvastase ravi kasutamise riiklike soovitusi rasedatel naistel, et vältida HIV-i vertikaalset ülekannet.

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

Raskekujulise immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või

residuaalsetele oportunistlikele patogeenidele ja põhjustada tõsist kliinilise seisundi või sümptomite halvenemist. Tüüpiliselt on selliseid reaktsioone täheldatud paaril esimesel nädalal või kuul pärast kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamist. Vastavate näidete hulka kuuluvad tsütomegaloviiruse poolt põhjustatud retiniit, generaliseerunud ja/või fokaalsed mükobakteriaalsed infektsioonid ja *Pneumocystis jirovecii* pneumoonia. Hinnang tuleb anda mis tahes põletikunähtudele ja vajadusel alustada ravi.

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni tingimustes on teatatud ka autoimmuunsetest häiretest (nagu Gravesi tõbi ja autoimmuunhepatiit), nende avaldumisaeg aga varieerub ning need sündmused võivad ilmneda mitmeid kuid pärast ravi alustamist.

Oportunistlikud infektsioonid

Patsiente tuleb teavitada, et Biktarvy ja muud retroviirusvastased raviviisid ei ravi neid terveks HIV-infektsioonist ja neil võib endiselt tekkida oportunistlikke infektsioone ja muid HIV-infektsiooni tüsistusi. Seetõttu peavad patsiendid jääma HIV-ga seotud haigusi põdevate patsientide ravimise alal kogenud arstide kliinilise järelevalve alla.

Osteonekroos

Kuigi osteonekroosi etioloogiat peetakse multifaktoriaalseks (hõlmates kortikosteroidide kasutamise, alkoholi tarvitamise, raske immunosupressiooni ja kõrge kehamassi indeksi), on teatatud haiguse esinemisest eriti kaugelearenenud HIV-haigusega ja/või pikaajalist kombineeritud retroviirusvastast ravi saanud patsientidel. Patsientidele tuleb soovitada otsida arstiabi, kui esineb liigesevalu, -jäikus või liikumiskõhatused.

Nefrotoksilisus

Turuletulekujärgselt on tenofoviiralafenamiidi sisaldavate ravimite kasutamisel teatatud neerukahjustuse, sealhulgas ägeda neerupuudulikkuse ja neerude proksimaalse tubulopaatia juhtudest. Tenofoviiralafenamiidi manustamise tõttu ei saa välistada potentsiaalset nefrotoksilisuse riski, mis on tingitud tenofoviiri pikaajalistest madalatest kontsentratsioonidest (vt lõik 5.3).

Enne Biktarvy'ga ravi alustamist või ravi alustades on soovitatav hinnata kõikidel patsientidel neerufunktsiooni ning ka ravi jooksul seda kõikidel patsientidel jälgida vastavalt kliinilisele vajadusele. Patsientidel, kellel neerufunktsioon oluliselt väheneb või ilmnevad proksimaalse renaalse tubulopaatia sümptomid, tuleb kaaluda Biktarvy'ga ravi katkestamist.

Lõppfaasi neeruhaigusega patsiendid, kes saavad kroonilist hemodialüüsi

Biktarvy't tuleb üldiselt vältida, kuid seda võib kasutada lõppfaasi neeruhaigusega täiskasvanutel (hinnanguline CrCl < 15 ml/min), kes saavad kroonilist dialüüsi, juhul kui potentsiaalne kasu ületab potentsiaalsed riskid (vt lõik 4.2). Uuringus, kus kasutati emtritsitabiini + tenofoviiralafenamiidi kombinatsiooni elvitegraviiri + kobitsistaadiga fikseeritud annusega kombinatsioonitableti kujul (E/C/F/TAF) HIV-1 nakkusega täiskasvanutel, kellel oli lõppfaasi neeruhaigus (hinnanguline CrCl < 15 ml/min) ja kes said kroonilist hemodialüüsi, püsis efektiivsus kuni 96. nädalani, kuid emtritsitabiini ekspositsioon oli oluliselt kõrgem kui normaalse neerufunktsiooniga patsientidel. Efektiivsus püsis ka uuringu jätkufaasis, kus 10 patsienti läksid 48 nädalaks üle Biktarvy'le. Ehkki täiendavaid kõrvaltoimeid ei täheldatud, on suurenenud emtritsitabiiniekspositsiooni mõju teadmata (vt lõigud 4.8 ja 5.2).

Koosmanustamine teiste ravimitega või toidulisanditega

Tühja kõhuga ei tohi Biktarvy't manustada samaaegselt magneesiumi, alumiiniumi või rauda sisaldavate antatsiidide, suukaudsete ravimite või toidulisanditega. Biktarvy't tuleb manustada vähemalt 2 tundi enne või koos toiduga 2 tundi pärast antatsiide, suukaudseid ravimeid või toidulisandeid, mis sisaldavad magneesiumi ja/või alumiiniumi. Biktarvy't tuleb manustada vähemalt 2 tundi enne raualisandeid või võtta mis tahes ajal koos toiduga (vt lõik 4.5).

Rasedatel patsientidel on soovitatav samaaegsel manustamisel polüvalentseid katioone sisaldavate antatsiidide, suukaudsete ravimite või toidulisanditega annust kohandada (vt lõik 4.5).

Teatud ravimite koosmanustamine Biktarvy'ga ei ole soovitatav: atasanaviir, karbamasepiin, tsüklosporiin (i.v. või suukaudselt), okskarbasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin, rifabutiin, rifapentiin või sukralfaas.

Biktarvy't ei tohi koosmanustada muude retroviirusvastaste ravimitega.

Lapsed

Patsientidel vanuses 3 kuni < 12 aastat, kes said tenofoviiralafenamiidi sisaldavaid ravimeid 48 nädalat (vt lõik 4.8), teatati luu mineraalse tiheduse vähenemisest (luu mineraalne tihedus $\geq 4\%$) lülisambas ja kogu kehas ilma pead arvestamata (*total body less head*, TBLH). Luu mineraalse tiheduse muutuste pikaajalised toimed kasvavale luule, sh murruriskile, ei ole kindlalt teada. Sobiva jälgimismeetodi määramiseks ravi ajal on soovitatav multidistsiplinaarne lähenemine.

Abiained

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Biktarvy't ei tohi manustada samaaegselt tenofoviiralafenamiidi, tenofoviirdisoproksiili, lamivudiini või adefoviirdipivoksiili sisaldavate ravimitega, mida kasutatakse HBV-nakkuse raviks.

Biktegraviir

Biktegraviir on CYP3A ja UGT1A1 substraat. Biktegraviiri ja tugevalt nii CYP3A kui ka UGT1A1 indutseerivate ravimite, nt rifampitsiini või naistepuna koosmanustamine võib oluliselt vähendada biktegraviiri plasmakontsentratsiooni, mis võib põhjustada Biktarvy ravitoime vähenemise ning tekitada resistentsuse. Seetõttu on koosmanustamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Biktegraviiri koosmanustamine ravimitega, mis inhibeerivad tugevalt nii CYP3A kui ka UGT1A1, nt atasanaviiriga, võib oluliselt suurendada biktegraviiri plasmakontsentratsiooni ja seetõttu ei ole koosmanustamine soovitatav.

Biktegraviir on nii P-gp kui BCRP substraat. Selle omaduse kliiniline tähtsus ei ole selge. Seetõttu on biktegraviiri kombineerimisel teadaolevalt P-gp-d ja/või BCRP-d inhibeerivate ravimitega (nt makroliidid, tsüklosporiin, verapamiil, dronedaroon, gletsapreviir/pibrentasviir) soovitatav ettevaatus (vt ka tabelit allpool).

Biktegraviir inhibeerib orgaanilist katioonide transporterit 2 (OCT2) ning mitme ravimi ja toksiinide ekstrusiooni transporterit 1 (MATE1) *in vitro*. Biktarvy koosmanustamine OCT2 ja MATE1 substraadi metformiiniga ei andnud tulemuseks kliiniliselt olulist tõusu metformiini ekspositsioonis. Biktarvy't võib manustada koos OCT2 ja MATE1 substraatidega.

Biktegraviir ei inhibeerib *in vivo* CYP-d.

Emtritsitabiin

In vitro ja kliinilistes farmakokineetilistes ravimite koostoimete uuringutes on ilmnenud, et CYP-vahendatud koostoimete tõenäosus emtritsitabiini ja muude ravimite vahel on väike. Emtritsitabiini koosmanustamine ravimitega, mis erituvad aktiivse tubulaarse sekretsiooni teel, võib

suurendada emtritsitabiini ja/või koosmanustatud ravimi kontsentratsiooni. Neerufunktsiooni aeglustavad ravimid võivad suurendada emtritsitabiini kontsentratsiooni.

Tenofoviiralafenamiid

Tenofoviiralafenamiidi transporterid on P-glükoproteiin (P-gp) ja rinnavähi resistentne valk (BCRP). Biktarvy koosmanustamine ravimitega, mis mõjutavad tugevalt P-gp ja BCRP aktiivsust, võivad põhjustada muutusi tenofoviiralafenamiidi imendumises. Eeldatakse, et P-gp aktiivsust indutseerivad ravimid (nt rifabutiin, karbamasepiin, fenobarbitaal) vähendavad tenofoviiralafenamiidi imendumist, mille tagajärjel väheneb tenofoviiralafenamiidi plasmakontsentratsioon, mis võib kaasa tuua Biktarvy ravitoime kadumise ja resistentsuse väljakujunemise. Biktarvy koosmanustamine muude P-gp ja BCRP aktiivsust inhibeervate ravimitega võib suurendada tenofoviiralafenamiidi imendumist ja plasmakontsentratsiooni.

Tenofoviiralafenamiid ei ole *in vivo* CYP3A inhibiitor ega indutseerija.

Muud koostoimed

Allolevas tabelis 1 on toodud Biktarvy või selle individuaalse(te) koostisosa(de) koostoimed samaaegselt manustatavate ravimitega (tõus on näidatud kui ↑, langus kui ↓, muutusteta kui ↔; kõik toimevabad piirid jäävad vahemikku 70...143%).

Tabel 1: Biktarvy või selle individuaalse(te) koostisosa(de) koostoimed teiste ravimitega

Ravim terapeutilise kategooria järgi/võimalik koostoimemehhanism	Toime ravimi sisaldusele. AUC, C _{max} , C _{min} 1 keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus Biktarvy'ga koosmanustamise kohta
TAIMSED PREPARAADID		
Naistepuna (<i>Hypericum perforatum</i>) (CYP3A, UGT1A1 ja P-gp indutseerimine)	Koostoimeid ühegi Biktarvy komponendiga ei ole uuritud. Koosmanustamine võib vähendada biktegraviiri ja tenofoviiralafenamiidi plasmakontsentratsiooni.	Biktarvy ja naistepuna koosmanustamine ei ole soovitatav naistepuna toime tõttu Biktarvy biktegraviirikomponendile.
INFEKTSIOONIVASTASED RAVIMID		
Mükobakterite vastased ained		
Rifampitsiin (600 mg üks kord ööpäevas), Biktegraviir ¹ (CYP3A, UGT1A1 ja P-gp indutseerimine)	Biktegraviir: AUC: ↓ 75% C _{max} : ↓ 28% Koostoimeid tenofoviiralafenamiidiga ei ole uuritud. Rifampitsiini koosmanustamine võib vähendada tenofoviiralafenamiidi plasmakontsentratsiooni.	Koosmanustamine on vastunäidustatud rifampitsiini toime tõttu Biktarvy biktegraviirikomponendile.
Rifabutiin (300 mg üks kord ööpäevas), Biktegraviir ¹ (CYP3A ja P-gp indutseerimine)	Biktegraviir: AUC: ↓ 38% C _{min} : ↓ 56% C _{max} : ↓ 20% Koostoimeid tenofoviiralafenamiidiga ei ole uuritud. Rifabutiini koosmanustamine võib vähendada tenofoviiralafenamiidi plasmakontsentratsiooni.	Koosmanustamine ei ole soovitatav tenofoviiralafenamiidi oodatava vähenemise tõttu.

Ravim terapeutilise kategooria järgi/võimalik koostoimemehhanism	Toime ravimi sisaldusele. AUC, C _{max} , C _{min} 1 keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus Biktarvy'ga koosmanustamise kohta
Rifapentiin (CYP3A ja P-gp indutseerimine)	Koostoimeid ühegi Biktarvy komponendiga ei ole uuritud. Rifapentiini koosmanustamine võib vähendada tenofoviiralafenamiidi plasmakontsentratsiooni.	Koosmanustamine ei ole soovitatav.
HIV-1 viirusvastased ained		
Atasnaviir (300 mg üks kord ööpäevas, kobitsistaat (150 mg üks kord ööpäevas), biktograviir ¹ (CYP3A, UGT1A1 ja P-gp/BCRP inhibeerimine)	Biktograviir: AUC: ↑ 306% C _{max} : ↔	Koosmanustamine ei ole soovitatav.
Atasnaviir (400 mg üks kord ööpäevas), biktograviir ¹ (CYP3A ja UGT1A1 inhibeerimine)	Biktograviir: AUC: ↑ 315% C _{max} : ↔	
C-hepatiidi viiruse vastased ained		
Ledipasviir/sofosbuviir (90 mg/400 mg üks kord ööpäevas), biktograviir/emtritsitabiin/tenofoviiralafenamiid ²	Biktograviir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Emtritsitabiin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofoviiralafenamiid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Ledipasviir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Sofosbuviir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Sofosbuviiri metaboliit GS-331007: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Koosmanustamisel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Ravim terapeutilise kategooria järgi/võimalik koostoimemehhanism	Toime ravimi sisaldusele. AUC, C _{max} , C _{min} 1 keskmise protsentuaalne muutus	Soovitus Biktarvy'ga koosmanustamise kohta
Sofosbuviiir/velpatasviir/voksilapreviir (400/100/100 + 100 mg ³ üks kord ööpäevas), biktegraviir/emtritsitabiin/tenofoviiralafenamiid (P-gp/BCRP inhibeerimine)	Biktegraviir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Emtritsitabiin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofoviiralafenamiid: AUC: ↑ 57% C _{max} : ↑ 28% Sofosbuviiir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Sofosbuviiiri metaboliit GS-331007: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Velpatasviir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Voksilapreviir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Koosmanustamisel ei ole annuse kohandamine vajalik.
Seenevastased ained		
Vorikonasool (300 mg kaks korda ööpäevas), biktegraviir ¹ (CYP3A inhibeerimine)	Biktegraviir: AUC: ↑ 61% C _{max} : ↔	Koosmanustamisel ei ole annuse kohandamine vajalik.
Itrakonasool Posakonasool (P-gp/BCRP inhibeerimine)	Koostoimeid ühegi Biktarvy komponendiga ei ole uuritud. Koosmanustamine itrakonasooli või posakonasooliga võib tõsta biktegraviiri plasmakontsentratsiooni.	
Makroliidid		
Asitromütsiin Klaritromütsiin (P-gp inhibeerimine)	Koostoimet ei ole uuritud. Koosmanustamine asitromütsiini või klaritromütsiiniga võib suurendada biktegraviiri plasmakontsentratsiooni.	Nende ravimite võimaliku toime tõttu Biktarvy biktegraviiri komponendile on soovitatav ettevaatus.
KRAMBIVASTASED RAVIMID		
Karbamasepiin (titreerituna annuselt 100 mg annusele 300 mg kaks korda ööpäevas), emtritsitabiin/tenofoviiralafenamiid ⁴ (CYP3A, UGT1A1 ja P-gp indutseerimine)	Tenofoviiralafenamiid: AUC: ↓ 54% C _{max} : ↓ 57% Koostoimet biktegraviiriga ei ole uuritud. Karbamasepiini koosmanustamine võib vähendada biktegraviiri plasmakontsentratsiooni.	Koosmanustamine ei ole soovitatav.

Ravim terapeutilise kategooria järgi/võimalik koostoimemehhanism	Toime ravimi sisaldusele. AUC, C _{max} , C _{min} 1 keskmise protsentuaalne muutus	Soovitus Biktarvy'ga koosmanustamise kohta
Okskarbacepiin Fenobarbitaal Fenütoiin (CYP3A, UGT1A1 ja P-gp indutseerimine)	Koostoimeid ühegi Biktarvy komponendiga ei ole uuritud. Oksakarbasepiini, fenobarbitaali või fenütoiini koosmanustamine võib vähendada biktegraviiri ja tenofoviiralafenamiidi plasmakontsentratsiooni.	Koosmanustamine ei ole soovitatav.
ANTATSIIDID, TOIDULISANDID JA PUHVERDATUD RAVIMID		
Magneesiumi/alumiiniumi sisaldav antatsiidi suspensioon (20 ml üksikannus) ⁵ , biktegraviir (Kelaatimine polüvalentsete kationidega)	Biktegraviir (antatsiidi suspensioon 2 tundi varem, tühja kõhuga): AUC: ↓ 52% C_{max}: ↓ 58% Biktegraviir (antatsiidi suspensioon 2 tunni möödumisel, tühja kõhuga): AUC: ↔ C_{max}: ↔ Biktegraviir (samaaegne manustamine, tühja kõhuga): AUC: ↓ 79% C_{max}: ↓ 80% Biktegraviir (samaaegne manustamine, koos toiduga): AUC: ↓ 47% C_{max}: ↓ 49%	<i>Mitterasedatel patsientidel:</i> Biktarvy't ei tohi võtta samaaegselt koos antatsiidide või toidulisanditega, mis sisaldavad magneesiumi ja/või alumiiniumi, sest need võivad oluliselt vähendada biktegraviiri ekspositsiooni (vt lõik 4.4). Biktarvy't tuleb manustada vähemalt 2 tundi enne või koos toiduga 2 tundi pärast antatsiide või toidulisandeid, mis sisaldavad magneesiumi ja/või alumiiniumi. <i>Rasedatel patsientidel:</i> Biktarvy't tuleb manustada vähemalt 2 tundi enne või 6 tundi pärast antatsiide või toidulisandeid, mis sisaldavad alumiiniumi ja/või magneesiumi, toidust sõltumatult.
Raudfumaraat (324 mg ühekordse annusena), biktegraviir (Kelaatimine polüvalentsete kationidega)	Biktegraviir (samaaegne manustamine, tühja kõhuga): AUC: ↓ 63% C_{max}: ↓ 71% Biktegraviir (samaaegne manustamine, koos toiduga): AUC: ↔ C_{max}: ↓ 25%	<i>Mitterasedatel patsientidel:</i> Biktarvy't tuleb manustada vähemalt 2 tundi enne rauda sisaldavaid suukaudseid ravimeid või toidulisandeid või võtta mis tahes ajal koos toiduga. <i>Rasedatel patsientidel:</i> Biktarvy't tuleb manustada vähemalt 2 tundi enne või 6 tundi pärast rauda sisaldavaid suukaudseid ravimeid või toidulisandeid. Alternatiivselt võib Biktarvy't ja rauda sisaldavaid suukaudseid ravimeid või toidulisandeid võtta mis tahes ajal koos toiduga.

Ravim terapeutilise kategooria järgi/võimalik koostoimemehhanism	Toime ravimi sisaldusele. AUC, C _{max} , C _{min} 1 keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus Biktarvy'ga koosmanustamise kohta
Kaltsiumkarbonaat (1200 mg ühekordse annusena), biktegraviir (Kelaatimine polüvalentsete katioonidega)	Biktegraviir (samaaegne manustamine, tühja kõhuga): AUC: ↓ 33% C _{max} : ↓ 42% Biktegraviir (samaaegne manustamine, koos toiduga): AUC: ↔ C _{max} : ↔	<i>Mitterasedatel patsientidel:</i> Biktarvy't ja kaltsiumi sisaldavaid suukaudseid ravimeid või toidulisandeid võib võtta samaaegselt, toidust sõltumatult. <i>Rasedatel patsientidel:</i> Biktarvy't tuleb manustada vähemalt 2 tundi enne või 6 tundi pärast kaltsiumi sisaldavaid suukaudseid ravimeid või toidulisandeid. Alternatiivselt võib Biktarvy't ja kaltsiumi sisaldavaid suukaudseid ravimeid või toidulisandeid võtta mis tahes ajal koos toiduga.
Sukralfaaf (Kelaatimine polüvalentsete katioonidega)	Koostoimeid ühegi Biktarvy komponendiga ei ole uuritud. Koosmanustamine võib vähendada biktegraviiri plasmakontsentratsiooni.	Koosmanustamine ei ole soovitatav.
ANTIDEPRESSANDID		
Sertraliin (50 mg üks kord ööpäevas), tenofoviiralafenamiid ⁶	Tenofoviiralafenamiid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Sertraliin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Biktegraviiri ja emtritsitabiini puhul ei ole koostoimeid oodata.	Koosmanustamisel ei ole annuse kohandamine vajalik.
IMMUNOSUPRESSANDID		
Tsüklosporiin (intravenoosne või suukaudne) (P-gp inhibeerimine)	Koostoimeid Biktarvy ühegi komponendiga ei ole uuritud. Tsüklosporiini koosmanustamine (i.v. või suukaudselt) suurendab eeldatavalt nii biktegraviiri kui ka tenofoviiralafenamiidi plasmakontsentratsiooni.	Tsüklosporiini koosmanustamine (i.v. või suukaudselt) ei ole soovitatav. Kui kombineerimine on vajalik, on soovitatav kliiniline ja bioloogiline jälgimine, eriti neerufunktsiooni osas.
SUUKAUDSED DIABEEDIRAVIMID		
Metformiin (500 mg kaks korda ööpäevas), biktegraviir/emtritsitabiin/tenofoviiralafenamiid (OCT2/MATE1 inhibeerimine)	Metformiin: AUC: ↑ 39% C _{min} : ↑ 36% C _{max} : ↔	Normaalse neerufunktsiooniga patsientidel ei ole annuse kohandamine koosmanustamisel vajalik. Mõõduka neerukahjustusega patsientidel tuleb kaaluda hoolikat jälgimist biktegraviiri ja metformiini koosmanustamise alustamisel, põhjuseks nende patsientide suurem laktatsidoosi risk. Vajadusel tuleb kaaluda metformiini annuse kohandamist.

Ravim terapeutilise kategooria järgi/võimalik koostoimemehhanism	Toime ravimi sisaldusele. AUC, C _{max} , C _{min} 1 keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus Biktarvy'ga koosmanustamise kohta
SUUKAUDSED KONTRATSEPTIIVID		
Norgestimaat (0,180/0,215/0,250 mg üks kord ööpäevas)/etүнүүлöstradiool (0,025 mg üks kord ööpäevas), biktegraviir ¹	Norelgestromiin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Koosmanustamisel ei ole annuse kohandamine vajalik.
Norgestimaat (0,180/0,215/0,250 mg üks kord ööpäevas)/etүнүүлöstradiool (0,025 mg üks kord ööpäevas), emtritsitabiin/ tenofoviiralafenamiid ⁴	Norgestreel: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Etүнүүлöstradiool: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
SEDATIIVID/HÜPNOOTIKUMID		
Midasolaam (2 mg, suukaudne siirup, ühekordse annusena), biktegraviir/emtritsitabiin/ tenofoviiralafenamiid	Midasolaam: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Koosmanustamisel ei ole annuse kohandamine vajalik.

1 See uuring viidi läbi biktegraviiri 75 mg üksikannusega.

2 See uuring viidi läbi biktegraviiri/emtritsitabiini/tenofoviiralafenamiidiga 75/200/25 mg üks kord ööpäevas.

3 Uuring viidi läbi täiendava 100 mg voksilapreviiriga, et saavutada HCV-infektsiooniga patsientide eeldatavad voksilapreviiri ekspositsioonid.

4 See uuring viidi läbi 200/25 mg emtritsitabiini/tenofoviiralafenamiidiga üks kord ööpäevas.

5 Maksimumtugevusega antatsiid sisaldas 80 mg alumiiniumhüdroksiidi, 80 mg magneesiumhüdroksiidi ja 8 mg simetikooni ühe ml kohta.

6 See uuring viidi läbi 150/150/200/10 mg elvitegraviiri/kobitsistaadi/emtritsitabiini/tenofoviiralafenamiidiga üks kord ööpäevas.

Biktarvy või selle koostisosadega läbi viidud ravimi koostoime uuringute põhjal ei eeldata kliiniliselt olulisi ravimite koostoimeid järgmiste ainetega: amlodipiin, atorvastatiin, buprenorfiin, drospirenoon, famtsikloviir, famotidiin, flutikasoon, metadoon, naloksoon, norbuprenorfiin, omeprasool või rosuvastatiin.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Suur hulk rasedate kohta saadud andmeid (rohkem kui 1000 ravimit saanud inimese andmed) näitab, et emtritsitabiin ega tenofoviiralafenamiid ei põhjusta väärarenguid ega avalda kahjulikku toimet lootele/vastsündinule. Keskmine hulk rasedate kohta saadud andmeid (300 kuni 1000 raseda andmed) näitab, et biktegraviir ei põhjusta väärarenguid ega avalda kahjulikku toimet lootele/vastsündinule.

Loomkatsed emtritsitabiiniga ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet fertiilsuse parameetritele, rasedusele, loote arengule, sünnitusele või sünnijärgsele arengule. Eraldi manustatud biktegraviiri ja tenofoviiralafenamiidiga läbi viidud loomkatsetes ei ole ilmnenud tõendeid kahjulikust toimest fertiilsuse parameetritele, rasedusele ega loote arengule (vt lõik 5.3).

Uuringus Biktarvy't kasutanud rasedatel olid biktegraviiri, emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi kontsentratsioonid raseduse ajal madalamad (vt lõik 5.2).

Seetõttu võib Biktarvy't raseduse ajal kasutada, kui võimalik kasu õigustab võimalikku riski lootele. Peale selle tuleb viiruskoormust hoolikamalt jälgida kehtivate ravijuhendite kohaselt.

Imetamine

Ei ole teada, kas biktegraviir või tenofoviiralafenamiid eritub rinnapiima. Emtritsitabiin eritub rinnapiima. Loomkatsetes tuvastati biktegraviiri imetatavate rotipoegade plasmas, mis tuleneb ilmselt biktegraviiri olemasolust piimas, kuid toimet imetatavatele poegadele ei täheldatud. Loomkatsed on näidanud, et tenofoviir eritub piima.

Andmed Biktarvy kõigi koostisosade toime kohta vastündinutele/imikutele on puudulikud. Seetõttu ei tohi Biktarvy't rinnaga toitmise ajal kasutada.

Vältimaks HIV-i ülekandumist lapsele soovitatakse, et HIV-iga nakatunud naised ei imetaks lapsi.

Fertiilsus

Biktarvy toime kohta inimeste fertiilsusele andmed puuduvad. Loomkatsed ei näidanud biktegraviiri, emtritsitabiini ega tenofoviiralafenamiidi toimet paaritumisele ega fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Biktarvy võib vähesel määral mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Patsiente tuleb teavitada sellest, et ravi ajal Biktarvy toimeainetega on esinenud peeringlust (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kliinilistes uuringutes varem ravi mittesaanud patsientidel, kes said Biktarvy't, olid topeltpimesdas faasis (144. nädalal) kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed peavalu (5%), kõhulahtisus (5%) ja iiveldus (4%).

Kõrvaltoimete loetelu

Kõrvaltoimete hindamine põhineb kõigi Biktarvy'ga läbi viidud II ja III faasi uuringute ohutusandmetel ja turuletulekujärgsel teabel. Tabelis 2 toodud kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi. Esinemissagedused on defineeritud järgmiselt: sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$) ja harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$).

Tabel 2: Kõrvaltoimete koondtabel¹

Esinemissagedus	Kõrvaltoime
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	
Aeg-ajalt:	aneemia ²
<i>Psühhiaatrilised häired</i>	
Sage:	depressioon, ebaharilikud unenäod
Aeg-ajalt:	suitsidaalsed mõtted, enesetapukatse (eeskätt patsientidel, kellel on varem esinenud depressiooni või psühhiaatrilisi haigusi), ärevus, unehäired
<i>Närvisüsteemi häired</i>	
Sage:	peavalu, peeringlus
<i>Seedetrakti häired</i>	
Sage:	diarröa, iiveldus
Aeg-ajalt:	oksendamine, kõhuvalu, düspepsia, soolegaasid
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	
Aeg-ajalt:	hüperbilirubineemia
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	
Aeg-ajalt:	angioödeem ^{3,4} , lööve, sügelus, urtikaaria ⁴
Harv:	Stevensi-Johnsoni sündroom ⁵
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i>	
Aeg-ajalt:	artralgia ³

Esinemissagedus	Kõrvaltoime
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	
Sage:	väsimus
1	Kõik kõrvaltoimed, v.a angioödem, aneemia, urtikaaria ja Stevensi-Johnsoni sündroom (vt allmärkused 2–5), tuvastati Biktarvy kliinilistes uuringutes. Sagedused pärinevad Biktarvy III faasi kliiniliste uuringute topeltblindast faasist (144. nädal) varem ravi mittesaanud patsientidelt (GS-US-380-1489 ja GS-US-340-1490).
2	Seda kõrvaltoimet ei täheldatud kliinilistes uuringutes emtritsitabiini+tenofoviiralafenamiidi sisaldavate ravimitega, kuid see esines kliinilistes uuringutes või turuletulekujärgsetes kogemustes emtritsitabiiniga, kasutatuna koos teiste retroviirusvastaste ravimitega.
3	See kõrvaltoime esines emtritsitabiini sisaldavate ravimite turuletulekujärgsel jälgimisel.
4	See kõrvaltoime esines tenofoviiralafenamiidi sisaldavate ravimite turuletulekujärgsel jälgimisel.
5	See kõrvaltoime esines Biktarvy turuletulekujärgsel jälgimisel. Sagedus on arvatud 3/X abil, kus X tähistab Biktarvy'ga kliinilistes uuringutes kokku puutunud isikute kumulatiivset arvu (N = 3963).

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Metaboolsed näitajad

Retroviirusvastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine (vt lõik 4.4).

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

Raskekujulise immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele infektsioonidele. On teatatud ka autoimmuunsetest häiretest (nagu Gravesi tõbi ja autoimmuunhepatiit), nende avaldumisaeg aga varieerub ning need sündmused võivad ilmned mitmeid kuid pärast ravi alustamist (vt lõik 4.4).

Osteonekroos

Teatatud on osteonekroosi juhtumitest, eriti patsientidel, kel esinevad üldtunnustatud riskifaktorid, kaugelearenenud HIV-haigus või kes on pikka aega kasutanud kombineeritud retroviirusvastast ravi. Kõrvaltoimete esinemissagedus ei ole teada (vt lõik 4.4).

Muutused seerumi kreatiniinisalduses

Biktegraviir suurendab tõestatult seerumi kreatiniinisaldust kreatiniini tubulaarse sekretsiooni inhibeerimise tõttu, ent neid muutuseid ei loeta kliiniliselt oluliseks, sest need ei peegelda muutust glomerulaarfiltratsiooni kiiruses. Seerumi kreatiniinisaldus suurenes 4. ravinädalaks ning püsis 144. nädalani stabiilsena. Uuringutes GS-US-380-1489 ja GS-US-380-1490 suurenes 144. nädalaks mediaanne (Q1, Q3) seerumi kreatiniinisaldus võrreldes ravieelse tasemega Biktarvy, abakaviiri/dolutegraviiri/lamivudiini ja dolutegraviiri + emtritsitabiini/tenofoviiralafenamiidi rühmades vastavalt 0,11 (0,03; 0,19) mg/dl (9,7 [2,7; 16,8] µmol/l), 0,11 (0,04; 0,19) mg/dl (9,7 [3,5; 16,8] µmol/l) ja 0,12 (0,06; 0,21) mg/dl (10,6 [5,3; 18,6] µmol/l). Biktarvy manustamisega kliinilistes uuringutes ei katkestanud ükski patsient uuringut neerufunktsiooniga seotud kõrvaltoimete tõttu 144. nädala jooksul.

Muutused bilirubiinitasemes

Uuringutes GS-US-380-1489 ja GS-US-380-1490 täheldati üldbilirubiini taseme tõusu 17% varem ravi mittesaanud patsientidel, keda raviti Biktarvy'ga 144. nädala jooksul. Tegu oli peamiselt 1. taseme (12%) ning 2. taseme (4%) tõusuga ($\geq 1,0$ kuni $2,5 \times$ normi ülempiir (ULN)) ning seda ei seostatud maksapõhiste kõrvaltoimete või muude maksaga seotud laboratoorsete näitajate kõrvalekalletega. Viiel patsiendil, kellele manustati Biktarvy't (1%) esines 3. astme bilirubiinisalduse tõus, mida ei peetud uuringuravimiga seotuks. Biktarvy kliinilistes uuringutes ei katkestanud keegi uuringut maksafunktsiooniga seotud kõrvaltoimete tõttu 144. nädala jooksul.

Lapsed

Biktarvy ohutust hinnati avatud kliinilises uuringus (GS-US-380-1474) 50-l HIV-1 infektsiooniga noorukil vanuses 12 kuni < 18 aastat ja kehakaaluga ≥ 35 kg kuni 96. nädalani (48 nädalat põhifaasi ja 48 nädalat jätkufaasi), 50-l lapsel vanuses 6 kuni < 12 aastat ja kehakaaluga ≥ 25 kg kuni 96. nädalani (48 nädalat põhifaasi ja 48 nädalat jätkufaasi) ja 22-l lapsel vanuses ≥ 2 aastat ja kehakaaluga ≥ 14 kuni < 25 kg kuni 24. nädalani. Selles uuringus 2-aastastel ja vanematel HIV-nakkusega lastel

võrreldes HIV-1-nakkusega täiskasvanutega uusi kõrvaltoimeid ei täheldatud. Luu mineraalse tiheduse andmeid selles uuringus ei kogutud. Pärast 48-nädalast ravi muude tenofoviiralafenamiidi sisaldavate ravimitega teatati lastel lülisamba luu mineraalse tiheduse (*bone mineral density*, BMD) ja kogu keha ilma pead arvestamata (*total body less head*, TBLH) $\geq 4\%$ vähenemisest (vt lõik 4.4).

Muud eripopulatsioonid

Samaaegse B-hepatiidi viiruse infektsiooniga patsiendid

16 HIV/HBV samaaegse infektsiooniga patsiendil, kellele manustati Biktarvy't (8 HIV/HBV varem ravi mittesaanud täiskasvanut uuringus GS-US-380-1490; 8 HIV/HBV supressiooniga täiskasvanut uuringus GS-US-380-1878), oli Biktarvy ohutusprofiil samasugune nagu HIV-1 monoinfektsiooniga patsientidel (vt lõik 5.1).

Eakad

Uuringud GS-US-380-1844, GS-US-380-1878 ja eriuuring GS-US-380-4449 hõlmasid ≥ 65 -aastaseid patsiente (86 HIV-1 nakkusega, viroloogiliselt supresseeritud ≥ 65 -aastase isikute hindamine), kelle hulka kuulus 111 Biktarvy't saanud ≥ 65 -aastast patsienti. Nendel patsientidel ei täheldatud erinevusi Biktarvy ohutusprofiilis.

Neerukahjustusega patsiendid

Emtritsitabiini + tenofoviiralafenamiidi ohutust hinnati üheharulises avatud kliinilises uuringus (GS-US-292-1825), kus 55 viroloogiliselt supresseeritud HIV-1 nakkusega patsiendile, kellel oli lõppfaasi neeruhaigus ($eGFR_{CG} < 15$ ml/min) ja kes said kroonilist hemodialüüsi, anti emtritsitabiini + tenofoviiralafenamiidi kombinatsioonis elvitegraviiri + kobitsistaadiga fikseeritud annusega kombinatsioonitabeli kujul 96 nädalat. Uuringu (GS-US-292-1825) jätkufaasis läksid 10 patsienti 48 nädalaks üle Biktarvy'le. Lõppfaasi neeruhaigusega patsientidel, kes said kroonilist hemodialüüsi, selles uuringus täiendavaid kõrvaltoimeid ei tuvastatud (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Rasedus

Biktarvy kasutamist hinnati kliinilises uuringus 33 HIV-1 infektsiooniga viroloogiliselt supresseeritud (HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml) rasedal täiskasvanul, kellele manustati 50 mg/200 mg/25 mg Biktarvy't üks kord ööpäevas alates teisest või kolmandast trimestrist kuni sünnitusjärgse ajani. Uusi ohutuslaseid leide võrreldes Biktarvy teadaoleva ohutusprofiiliga HIV-1 infektsiooniga täiskasvanutega ei olnud.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise korral tuleb patsienti jälgida toksilisuse suhtes (vt lõik 4.8). Biktarvy üleannustamise ravi peab hõlmama üldtoetavaid meetmeid, sh eluliste näitajate ja patsiendi kliinilise seisundi jälgimine.

Biktarvy üleannustamise puhul puudub spetsiifiline antidoot. Kuna biktegraviir on ulatuslikult seondunud plasmavalkudega, ei ole seda tõenäoliselt võimalik oluliselt eemaldada hemo- või peritoneaaldialüüsiga. Emtritsitabiini saab eemaldada hemodialüüsiga, mis 3-tunnise dialüüsi kestel eemaldab ligikaudu 30% emtritsitabiini annusest, kui alustada 1,5 tunni jooksul pärast emtritsitabiini annustamist. Tenofoviiri saab edukalt eemaldada hemodialüüsiga; väljutuskoefitsient on ligikaudu 54%. Ei ole teada, kas emtritsitabiini või tenofoviiri saab eemaldada peritoneaaldialüüsi teel.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: viirusvastased ained süsteemseks kasutamiseks; viirusvastaste ainete kombinatsioonid HIV-infektsiooni raviks. ATC-kood: J05AR20

Toimemehhanism ja farmakodünaamilised toimed

Biktegraviir on integraasi ahela ülekande inhibiitor (*integrase strand transfer inhibitor*, INSTI), mis seondub integraasi aktiivse saidiga ja blokeerib retroviraalse deoksüribonukleiinhappe (DNA) ahela ülekande, mis on HIV paljunemistsükli asendatult tähtis. Biktegraviiril on toime HIV-1 ja HIV-2 vastu.

Emtritsitabiin on nukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitor (*nucleoside reverse transcriptase inhibitor*, NRTI) ja 2'-deoksütsütidini analoog. Emtritsitabiin fosforüülitakse tsellulaarsete ensüümide poolt emtritsitabiin trifosfaadiks. Emtritsitabiin trifosfaat inhibeerib HIV replikatsiooni, inkorporeerudes HIV-pöördtranskriptaasi vahendusel viiruslikku DNA-sse, mille tulemuseks on DNA ahela katkemine. Emtritsitabiinil on toime HIV-1, HIV-2 ja HBV vastu.

Tenofoviiralafenamiid on nukleotiid-pöördtranskriptaasi inhibiitor (*nucleotide reverse transcriptase inhibitor*, NtRTI) ja tenofoviiri fosfonamidaadi eelravim (2'-deoksüadenosiinmonofosfaadi analoog). Tenofoviiralafenamiid läbib rakke ning on plasma suurenenud stabiilsuse ja katepsiin A hüdrolyüsi vahendatud rakkudevahelise aktiveerumise tõttu tenofoviiri laadimisel perifeerse vere mononukleaarsetesse rakkudesse (*peripheral blood mononuclear cell*, PBMC) (sh lümfotsüüdid ja muud HIV sihtrakud) ja makrofaagidesse tõhusam kui tenofoviirdisoproksiil. Rakusisene tenofoviir fosforüülitakse seejärel farmakoloogiliselt aktiivseks metaboliidiks – tenofoviirdifosfaadiks. Tenofoviirdifosfaat inhibeerib HIV-replikatsiooni, inkorporeerudes HIV-pöördtranskriptaasi vahendusel viiruslikku DNA-sse, mille tulemuseks on DNA ahela katkemine. Tenofoviiril on toime HIV-1, HIV-2 ja HBV vastu.

Viirusvastane toime *in vitro*

Biktegraviiri viirusvastast toimet HIV-1 laboratoorsetele ja kliinilistele isolaatidele hinnati lümfoblastoidsetes rakuliinides, PBMC-des, primaarsetes monotsüütides/makrofaagides ja CD4+ T-lümfotsüütides. Biktegraviiri 50% toimet avaldava kontsentratsiooni (EC_{50}) väärtused olid vahemikus $< 0,05 \dots 6,6$ nM. Biktegraviiri valgu suhtes kohandatud EC_{95} oli 361 nM (0,162 µg/ml) metsikut tüüpi HIV-1 viiruse osas. Biktegraviir näitas rakukultuuris viirusvastast toimet HIV-1 rühma suhtes (M, N, O), sh alatüübid A, B, C, D, E, F ja G (EC_{50} väärtused olid vahemikus $< 0,05 \dots 1,71$ nM), ning toimet HIV-2 vastu ($EC_{50} = 1,1$ nM).

Emtritsitabiini viirusvastast toimet HIV-1 laboratoorsetele ja kliinilistele isolaatidele hinnati lümfoblastoidsetes rakuliinides, MAGICCR5 rakuliinis ja PBMC-des. Emtritsitabiini EC_{50} väärtused olid vahemikus 0,0013...0,64 µM. Emtritsitabiin näitas rakukultuuris viirusvastast toimet HIV-1 kladide A, B, C, D, E, F ja G vastu (EC_{50} väärtused olid vahemikus 0,007...0,075 µM), ning toimet HIV-2 vastu (EC_{50} väärtused olid vahemikus 0,007...1,5 µM).

Tenofoviiralafenamiidi viirusvastast toimet HIV-1 B-alatüübi laboratoorsete ja kliiniliste isolaatide suhtes hinnati lümfoblastoidsetes rakuliinides, PBMC-des, primaarsetes monotsüütides/makrofaagides ja CD4+ T-lümfotsüütides. Tenofoviiralafenamiidi EC_{50} väärtused olid vahemikus 2,0...14,7 nM. Tenofoviiralafenamiid näitas rakukultuuris viirusvastast toimet kõigi HIV-1 rühmade suhtes (M, N, O), sh alatüübid A, B, C, D, E, F ja G (EC_{50} väärtused olid vahemikus 0,10...12,0 nM), ning toimet HIV-2 vastu (EC_{50} väärtused olid vahemikus 0,91...2,63 nM).

Resistentsus

In vitro

Vähenenud biktegraviiritundlikkusega HIV-1 isolaadid valiti rakukultuuris. Ühes valikus tekkisid aminohapete asendused M50I ja R263K ning tundlikkus biktegraviiri fenotüübi suhtes vähenes M50I, R263K ja M50I + R263K puhul vastavalt 1,3-, 2,2- ja 2,9-kordselt. Teises valikus tekkisid aminohapete asendused T66I ja S153F ning tundlikkus biktegraviiri fenotüübi suhtes nihkus T66I, S153F ja T66I + S153F puhul vastavalt 0,4-, 1,9- ja 0,5-kordselt.

HIV-1 isolaadid, mis on emtritsitabiini suhtes vähem tundlikud, valiti rakukultuuris ja neil olid M184V/I mutatsioonid HIV-1 RT-s.

Tenofoviiralafenamiidile vähenenud tundlikkusega HIV-1 isolaadid on valitud rakukultuuris ja neil oli HIV-1 pöördtranskriptaasi K65R mutatsioon; lisaks sellele on HIV-1 pöördtranskriptaasi ajutiselt täheldatud K70E mutatsiooni. K65R mutatsiooniga HIV-1 isolaatidel on vähesel määral vähenenud tundlikkus abakaviirile, emtritsitabiinile, tenofoviirile ja lamivudiinile. *In vitro* ravimiresistentsuse valiku-uuringutes tenofoviiralafenamiidiga ei ole näidatud kõrgetasemelise resistentsuse teket pärast pikendatud kultuurimist.

In vivo

Varem ravi mittesaanud patsientide seas (uuringud GS-US-380-1489 ja GS-US-380-1490), kellel oli HIV-1 RNA ≥ 200 koopiat/ml viroloogilise ravivastuse puudumise kinnitamise hetkel või uuringuravimi kasutamise katkestamisel, ei esinenud topeltpimedas faasis 144. nädalal või avatud jätku-uuringus 96. nädalal lõpliku resistentsusanalüüsi populatsioonis ($n = 11$ andmetega) ühelgi Biktarvy saajal HIV-1 koos ravi käigus tekkiva genotüüpse või fenotüüpse biktegraviiri, emtritsitabiini või tenofoviiralafenamiidi vastase resistentsusega. Uuringuga liitumise hetkel olid ühel ravi mittesaanud patsiendil varasemad INSTI resistentsusega seotud mutatsioonid Q148H + G140S ja HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml 4. kuni 144. nädalal. Lisaks sellele oli 6-l patsiendil varasem INSTI resistentsusega seotud mutatsioon T97A; kõigil oli HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml 144. nädalal või viimasel visiidil.

Viroloogiliselt supresseeritud patsientidel (uuringud GS-US-380-1844 ja GS-US-380-1878), kellel oli HIV-1 RNA ≥ 200 koopiat/ml viroloogilise ravivastuse puudumise kinnitamise hetkel 48. nädalal või uuringuravimi kasutamise katkestamisel, ei esinenud lõpliku resistentsusanalüüsi populatsioonis ($n = 2$) ühelgi Biktarvy saajal HIV-1 koos ravi käigus tekkiva genotüüpse või fenotüüpse biktegraviiri, emtritsitabiini või tenofoviiralafenamiidi vastase resistentsusega.

Ristresistentsus

Biktegraviiri tundlikkust testiti 64 INSTI-resistentse kliinilise isolaadi vastu (20 ühe asendusega ja 44 2 või enama asendusega). Kõigil neil ühe- ja kahekordsetel mutatsioonidel, millel ei olnud Q148H/K/R, ja 10 isolaati 24-st, millel oli Q148H/K/R koos täiendava INSTI-resistentsusega seonduvate asendustega, oli $\leq 2,5$ -kordselt vähenenud tundlikkus biktegraviiri suhtes; $> 2,5$ -kordselt vähenenud tundlikkus biktegraviiri suhtes tuvastati 14 isolaadil 24-st, mis sisaldasid G140A/C/S ja Q148H/R/K asendusi integraasis. Neist 14 isolaadist 9-l esines täiendavaid L74M, T97A või E138A/K mutatsioone. Eraldi uuringus oli kohtsuunalistel mutantidel G118R ja T97A+G118R vastavalt 3,4- ja 2,8-kordselt vähenenud tundlikkus biktegraviiri suhtes. Nende *in vitro* ristresistentsete andmete tähtsus tuleb alles kliinilises praktikas kindlaks teha.

Biktegraviir näitas sarnast viirusvastast toimet 5 mittenukleosiidse pöördtranskriptaasi inhibiitori (NNRTI) suhtes resistentse, 3 NRTI-resistentse ja 4 proteaasi inhibiitori (PI) suhtes resistentse HIV-1 mutantklooni puhul, võrreldes metsikut tüüpi ahelaga.

Emtritsitabiinresistentsed M184V/I substitutsiooniga viirused on ristresistentsed lamivudiini suhtes, kuid säilib tundlikkus didanosini, stavudiini, tenofoviiri ja zidovudiini suhtes.

K65R ja K70E mutatsioonide tulemusel väheneb tundlikkus abakaviiri, didanosini, lamivudiini, emtritsitabiini ja tenofoviiri suhtes, kuid säilib tundlikkus zidovudiini suhtes. T69S topeltinsertsiooni

mutatsiooni või Q151M mutatsioonikompleksiga (sh K65R) mitme nukleosiidi suhtes resistentsel HIV-1-l oli vähenenud tundlikkus tenofoviiralafenamiidi suhtes.

Kliinilised andmed

Biktarvy ohutus ja tõhusus HIV-1 infektsiooniga, varem ravi mittesaanud täiskasvanutel põhineb 48 ja 144 nädala andmetel kahest randomiseeritud, topeltpimedast, aktiivse kontrolliga uuringust GS-US-380-1489 (n = 629) ja GS-US-380-1490 (n = 645). Lisaks on saadaval täiendavad tõhususe ja ohutuse andmed täiskasvanutelt, kes said nende uuringute valikulises avatud jätku-uuringus (n = 1025) Biktarvy't veel 96 nädala jooksul pärast 144. nädalat.

Biktarvy ohutus ja tõhusus viroloogiliselt supresseeritud HIV-1 infektsiooniga täiskasvanutel põhineb 48 nädala andmetel randomiseeritud, topeltpimedast, aktiivse kontrolliga uuringust GS-US-380-1844 (n = 563) ja randomiseeritud avatud aktiivse kontrolliga uuringust GS-US-380-1878 (n = 577).

Ravi varem mittesaanud HIV-1 infektsiooniga patsiendid

Uuringus GS-US-380-1489 randomiseeriti patsiendid 1:1 suhtes saama kas biktegraviiri/emtritsitabiini/tenofoviiralafenamiidi (B/F/TAF) (n = 314) või abakaviiri/dolutegraviiri/lamivudiini (600/50/300 mg) (n = 315) üks kord ööpäevas. Uuringus GS-US-380-1490 randomiseeriti patsiendid 1:1 suhtes saama kas B/F/TAF (n = 320) või dolutegraviiri + emtritsitabiini/tenofoviiralafenamiidi (50+200/25 mg) (n = 325) üks kord ööpäevas.

Uuringutes GS-US-380-1489 ja GS-US-380-1490 oli keskmine vanus 35 aastat (vahemikus 18...77), 89% olid meessoost, 58% valgenahalised, 33% mustanahalised ja 3% asiaadid. Kaksikümmend neli protsenti (24%) patsientidest määratleti kui hispaanlased/latiinod. Erinevate alamtüüpide esindatus oli kõigis kolmes raviharus võrreldav, mõlemas rühmas domineeris alamtüüp B; 11% ei olnud B-alamtüüpi. Plasma keskmine ravieelne HIV-1 RNA oli 4,4 log₁₀ koopiat/ml (vahemik 1,3...6,6). Keskmine uuringueelne CD4+ rakkude arv oli 460 rakku/mm³ (vahemik 0...1636) ja 11% oli CD4+ rakkude arv alla 200 rakku/mm³. Kaheksateistkümmel protsendil patsientidest oli ravieelne viiruskoormus suurem kui 100000 koopiat/ml. Mõlemas uuringus klassifitseeriti patsiendid ravieelse HIV-1 RNA (≤ 100000 koopiat/ml, > 100000 koopiat/ml kuni ≤ 400 000 koopiat/ml või > 400000 koopiat/ml), CD4+ rakkude arvu (< 50 rakku/μl, 50...199 rakku/μl või ≥ 200 rakku/μl) ja piirkonna (Ameerika Ühendriikides või väljaspool) põhjal.

Ravi tulemused uuringutes GS-US-380-1489 ja GS-US-380-1490 kuni 48. ja 144. nädalani on esitatud tabelis 3.

Tabel 3. Uuringutes GS-US-380-1489 ja GS-US-380-1490 48^a. ja 144^b. nädalal kogutud viroloogiliste tulemusnäitajate koondandmed

	48. nädal			144. nädal		
	B/F/TAF (n = 634) ^c	ABC/DTG/ 3TC (n = 315) ^d	DTG + F/TAF (n = 325) ^e	B/F/TAF (n=634) ^c	ABC/DTG/ 3TC (n=315) ^d	DTG + F/TAF (n=325) ^e
HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml	91%	93%	93%	82%	84%	84%
Ravirühmade erinevus (95% CI) B/F/TAF vs võrdlusravim	–	–2,1% (–5,9...1,6%)	–1,9% (–5,6...1,8%)	–	–2,7% (–7,8...2,4%)	–1,9% (–7,0...3,1%)
HIV-1 RNA ≥ 50 koopiat/ml^f	3%	3%	1%	3%	3%	3%
48. või 144. nädalal viroloogilised andmed puuduvad	6%	4%	6%	16%	13%	13%
Uuringuravimi võtmine katkestatud kõrvaltoime või surma tõttu ^g	< 1%	1%	1%	2%	2%	3%

	48. nädal			144. nädal		
	B/F/TAF (n = 634) ^c	ABC/DTG/ 3TC (n = 315) ^d	DTG + F/TAF (n = 325) ^e	B/F/TAF (n=634) ^c	ABC/DTG/ 3TC (n=315) ^d	DTG + F/TAF (n=325) ^e
Uuringuravimi võtmine katkestatud muudel põhjustel ja viimane kättesaadav HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml ^h	4%	3%	4%	13%	11%	9%
Andmete kogumise hetkel andmed puuduvad, kuid uuringuravimi kasutamine jätkub	2%	< 1%	1%	1%	< 1%	1%
Patsientide osakaal (%), kelle HIV-1 RNA oli < 50 koopiat/ml, alarühmade lõikes						
Ravieelne viiruskoormus ≤ 100 000 koopiat/ml	92%	94%	93%	82%	86%	84%
> 100 000 koopiat/ml	87%	90%	94%	79%	74%	83%
Ravieelne CD4+ rakkude arv < 200 rakku/mm ³	90%	81%	100%	80%	69%	91%
≥ 200 rakku/mm ³	91%	94%	92%	82%	86%	83%
HIV-1 RNA < 20 koopiat/ml	85%	87%	87%	78%	82%	79%

ABC = abakaviir DTG = dolutegraviir 3TC = lamivudiin F/TAF = emtritsitabiin/tenofoviiralafenamiid

a 48. nädala aken oli 295....378. päev (kaasa arvatud).

b 144. nädala aken oli 967....1050. päev (kaasa arvatud).

c Koondandmed uuringust GS-US-380-1489 (n = 314) ja uuringust GS-US-380-1490 (n = 320).

d Uuring GS-US-380-1489.

e Uuring GS-US-380-1490.

f Siia kuuluvad muuhulgas patsiendid, kellel oli 48. või 144. nädalal ≥ 50 koopiat/ml; patsiendid, kelle varajane katkestamine oli tingitud tõhususe puudumisest (n = 0) või kadumisest; patsiendid, kelle katkestamise põhjus ei olnud kõrvaltoime, surm ega tõhususe puudumine või kadumine (B/F/TAF n = 12 ja 15; ABC/DTG/3TC n = 2 ja 7; DTG+F/TAF n = 3 ja 6, vastavalt 48. ja 144. nädalal) ja kelle viirase väärtus katkestamise ajal oli ≥ 50 koopiat/ml.

g Siia kuuluvad muuhulgas patsiendid, kes katkestasid osalemise kõrvaltoime või surma tõttu mis tahes ajahetkel, alates 1. päevast kogu andmete kogumise ajal, kui spetsifitseeritud andmete kogumise ajal ei tuvastatud ravi viroloogilisi andmeid.

h Siia kuuluvad muuhulgas patsiendid, kelle katkestamise põhjus ei olnud kõrvaltoime, surm ega tõhususe puudumine või kadumine; nt nõusoleku tagasivõtmine, järelkontrollile mitteilmumine jne.

B/F/TAF näitas nii 48. kui ka 144. nädalal mittehalevust näitaja HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml saavutamise osas võrrelduna abakaviiri/dolutegraviiri/lamivudiini ja dolutegraviir + emtritsitabiini/tenofoviiralafenamiidiga. Ravi tulemusnäitajad ravirühmade vahel olid kõikides vanuse, soo, rassi, algaseme viiruskoormuse, algaseme CD4+ rakkude arvu ja piirkonna alamrühmades sarnased.

Uuringutes GS-US-380-1489 ja GS-US-380-1490 oli keskmine suurenemine CD4+ rakkude arvus ravieelse tasemega võrreldes B/F/TAF, abakaviiri/dolutegraviiri/lamivudiini ja dolutegraviir + emtritsitabiini/tenofoviiralafenamiidi rühmades 144. nädalal vastavalt 288, 317 ja 289 rakku/mm³.

Uuringute GS-US-380-1489 ja GS-US-380-1490 valikulises 96-nädalases avatud jätkufaasis saavutati suur viroloogiline supressiooni osakaal ja säilitati seda.

Viroloogilise supressiooniga HIV-1 infektsiooniga patsiendid

Uuringus GS-US-380-1844 hinnati dolutegraviir+abakaviir/lamivudiini või abakaviiri/dolutegraviiri/lamivudiini raviskeemilt B/F/TAF-ile ümberlülitumise ohutust ja tõhusust randomiseeritud, topeltpimedas uuringus viroloogiliselt supresseeritud (HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml)

HIV-1 infektsiooniga täiskasvanutel (n = 563). Patsiendid pidid olema uuringueelse raviskeemiga stabiilselt supresseeritud (HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml) vähemalt 3 kuud enne uuringusse registreerumist. Patsiendid randomiseeriti suhtes 1:1 kas uuringueelselt B/F/TAF-ile üleminekurühma (n = 282) või senisele retroviirusvastasele raviskeemile jäämise rühma (n = 281). Patsientide keskmine vanus oli 45 aastat (vahemikus 20...71), 89% olid meessoost, 73% olid valgenahalised ja 22% olid mustanahalised. Seitseteist protsenti (17%) patsientidest määratleti kui hispaanlased/latiinod. Erinevate HIV-1 alamtüüpide esindatus oli raviharudes võrreldav, mõlemas rühmas domineeris alamtüüp B; 5% ei olnud B-alamtüüpi. Keskmine uuringueelne CD4+ rakkude arv oli 723 rakku/mm³ (vahemikus 124...2444).

Uuringus GS-US-380-1878 hinnati kas abakaviiri/lamivudiini või emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiilfumaraadi (200/300 mg) pluss atasanaviiri või darunaviiri (võimendatud kas kobitsistaadi või ritonaviiriga) raviskeemilt B/F/TAF-ile ümberlülitumise ohutust ja efektiivsust randomiseeritud, avatud uuringus viroloogiliselt supresseeritud HIV-1 infektsiooniga täiskasvanutel (n = 577). Patsiendid pidid uuringueelsel raviskeemil olema vähemalt 6 kuud stabiilselt supresseeritud ega ei olnud saanud varem ravi INSTI-dega. Patsiendid randomiseeriti suhtes 1:1 kas B/F/TAF-ile üleminekurühma (n = 290) või senisele retroviirusvastasele raviskeemile jäämise rühma (n = 287). Patsientide keskmine vanus oli 46 aastat (vahemikus 20...79), 83% olid meessoost, 66% olid valgenahalised ja 26% olid mustanahalised. Üheksateist protsenti (19%) patsientidest määratleti kui hispaanlased/latiinod. Keskmine uuringueelne CD4+ rakkude arv oli 663 rakku/mm³ (vahemikus 62...2582). Erinevate alamtüüpide esindatus oli raviharudes võrreldav, mõlemas rühmas domineeris alamtüüp B; 11% ei olnud B-alamtüüpi. Patsientide stratifitseerimisel lähtuti eelnevast raviskeemist. Skriinimisel said 15% patsientidest abakaviiri/lamivudiini pluss atasanaviiri või darunaviiri (võimendatud kas kobitsistaadi või ritonaviiriga) ja 85% patsientidest said emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiilfumaraati pluss atasanaviiri või darunaviiri (võimendatud kas kobitsistaadi või ritonaviiriga).

Ravi tulemused uuringutes GS-US-380-1844 ja GS-US-380-1878 kuni 48. nädalani on esitatud tabelis 4.

Tabel 4. Uuringute GS-US-366-1844 ja GS-US-366-1878 viroloogilised tulemusnäitajad 48. nädalal^a

	Uuring GS-US-380-1844		Uuring GS-US-380-1878	
	B/F/TAF (n = 282)	ABC/DTG/3TC (n = 281)	B/F/TAF (n = 290)	Ravieelne ATV või DRV põhine raviskeem (n = 287)
HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml	94%	95%	92%	89%
Ravirühmade erinevus (95% CI)	-1,4% (-5,5...2,6%)		3,2% (-1,6...8,2%)	
HIV-1 RNA ≥ 50 koopiat/ml^b	1%	< 1%	2%	2%
Ravirühmade erinevus (95% CI)	0,7% (-1,0...2,8%)		0,0% (-2,5...2,5%)	
48. nädalal viroloogilised andmed puuduvad	5%	5%	6%	9%
Uuringuravimi võtmine katkestatud kõrvaltoime või surma tõttu ja viimane kättesaadav HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml	2%	1%	1%	1%
Uuringuravimi võtmine katkestatud muudel põhjustel ja viimane kättesaadav HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml ^c	2%	3%	3%	7%
Andmete kogumise hetkel andmed puuduvad, kuid uuringuravimi kasutamine jätkub	2%	1%	2%	2%

ABC = abakaviir ATV = atasanaviir DRV = darunaviir DTG = dolutegraviir 3TC = lamivudiin

- a 48. nädala aken oli 295.–378. päev (kaasa arvatud).
- b Siia kuuluvad muuhulgas patsiendid, kellel oli 48. nädalal ≥ 50 koopiat/ml; patsiendid, kelle varajane katkestamine oli tingitud tõhususe puudumisest või kadumisest; patsiendid, kelle katkestamise põhjus ei olnud kõrvaltoime, surm ega tõhususe puudumine või kadumine ja kelle viraalne väärtus oli katkestamise ajal ≥ 50 koopiat/ml.
- c Siia kuuluvad muuhulgas patsiendid, kelle katkestamise põhjus ei olnud kõrvaltoime, surm ega tõhususe puudumine või kadumine; nt nõusoleku tagasivõtmine, järelkontrollile mitteilmumine jne.

B/F/TAF näitas mõlemas uuringus kontrollskeemiga võrreldes mittehalvemust. Ravirühmade vahelised ravitulemused olid alamrühmades vanuse, soo, rassi ja piirkonna osas sarnased.

Uuringus GS-US-380-1844 oli CD4⁺ rakkude arvu keskmine muutus 48. nädalaks ravieelsega võrreldes B/F/TAF-ile üle viidud patsientidega -31 rakku/mm³ ja abakaviiri/doltegraviiri/lamivudiini kasutamisega jätkanud patsientidel 4 rakku/mm³. Uuringus GS-US-380-1878 oli CD4⁺ rakkude arvu keskmine muutus 48. nädalaks ravieelsega võrreldes B/F/TAF-ile üleviidud patsientidega 25 rakku/mm³ ja varasema raviskeemiga jätkanud patsientidel 0 rakku/mm³.

Samaaegse HIV- ja HBV-infektsiooniga patsiendid

Samaaegse HIV ja HBV viirusega patsientide arv, kes saavad B/F/TAF ravi, on piiratud.

Uuringus GS-US-380-1490 olid 8 ravieelse kaasneva HBV/HIV infektsiooniga patsienti, kes randomiseeriti saama B/F/TAF-i. 48. nädalal olid 7 patsienti HBV supressiooniga (HBV DNA < 29 RÜ/ml) ja neil oli HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml. Ühe patsiendi osas puudusid HBV DNA andmed 48. nädalal. 144. nädalal olid 5 patsienti HBV supressiooniga ja neil oli HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml. Kolme patsiendi HBV DNA andmed 144. nädalal puudusid (1 kadus järelkontrollist 48. nädalast alates, 1 kadus järelkontrollist pärast 72. nädalat ja 1 kadus järelkontrollist pärast 120. nädalat).

Uuringus GS-US-380-1878 säilitasid 48. nädalal 100% (8/8) uuringueelse HIV/HBV infektsiooniga patsientidest B/F/TAF-i harus HBV DNA < 29 RÜ/ml (puudub = analüüsist välja arvatud) ja HIV RNA < 50 koopiat/ml.

Rasedus

Uuringus GS-US-380-5310 hinnati üks kord ööpäevas manustatava B/F/TAF-i farmakokineetikat, efektiivsust ja ohutust avatud kliinilises uuringus HIV-1 infektsiooniga viroloogiliselt supresseeritud rasedatel täiskasvanutel alates teisest või kolmandast trimestrist kuni sünnitusjärgse ajani ($n = 33$). Kõigil uuringus lõpuni osalenud 32 täiskasvanud osalejal püsis viiruse supressioon raseduse ja sünnituse ajal ja sünnitusjärgse 18. nädalani. Ravieelse mediaanne (Q1, Q3) CD4⁺ rakkude arv oli 558 (409, 720) rakku/ μ l ja CD4⁺ rakkude arvu mediaanne (Q1, Q3) muutus ravieelselt tasemelt kuni sünnitusjärgse 12. nädalani oli 159 (27, 296) rakku/ μ l. Kõigil 29 vastsündinud osalejal olid sünni ajal ja/või 4 kuni 8 kuu vanuselt negatiivsed/mittetuvastatavad HIV-1 PCR-i tulemused.

Lapsed

Uuringus GS-US-380-1474 hinnati B/F/TAF-i farmakokineetikat, ohutust ja efektiivsust viroloogiliselt supresseeritud, HIV-ga lastel ja noorukitel vanusevahemikus 12 kuni < 18 aastat (≥ 35 kg) ($n = 50$), vanusevahemikus 6 kuni < 12 aastat (≥ 25 kg) ($n = 50$) ja ≥ 2 -aastat (≥ 14 kuni < 25 kg) ($n = 22$).

1. kohort: viroloogiliselt supresseeritud noorukid ($n = 50$; 12 kuni < 18 aastat; ≥ 35 kg)

1. kohordi patsientide keskmine vanus oli 14 aastat (vahemik: 12 kuni 17) ja keskmine ravieelse kehakaal 51,7 kg (vahemik: 35 kuni 123), 64% olid naissoost, 27% olid asiaadid ja 65% olid mustanahalised. Ravieelsel tasemel oli CD4⁺ rakkude mediaanne arv 750 rakku/mm³ (vahemik: 337 kuni 1207) ja CD4+% mediaan oli 33% (vahemik: 19% kuni 45%).

Pärast üleminekut B/F/TAF-ravile säilitas 98% (49/50) 1. kohordi patsientidest 48. nädalal supressiooni (HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml). CD4⁺ rakkude arvu keskmine muutus ravieelse tasemega võrreldes oli 48. nädalal -22 rakku/mm³. 50-st patsiendist 2 täitsid 48. nädalal resistentsusanalüüsi populatsiooni kaasamise kriteeriumid. 48. nädalal ei tuvastatud B/F/TAF-resistentsuse ilmnemist.

2. kohort: viroloogiliselt supresseeritud lapsed ($n = 50$; 6 kuni < 12 aastat; ≥ 25 kg)

2. kohordi patsientide keskmine vanus oli 10 aastat (vahemik: 6 kuni 11) ja keskmine ravieelne kehakaal 31,9 kg (vahemik: 25 kuni 69), 54% olid naissoost, 22% olid asiaadid ja 72% olid mustanahalised. Ravieelsel tasemel oli CD4+ rakkude mediaan arv 898 rakku/mm³ (vahemik: 390 kuni 1991) ja CD4+% mediaan oli 37% (vahemik: 19% kuni 53%).

Pärast üleminekut B/F/TAF-ravile säilitas 98% (49/50) 2. kohordi patsientidest 48. nädalal supressiooni (HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml). CD4+ rakkude arvu keskmine muutus ravieelse tasemega võrreldes oli 48. nädalal -40 rakku/mm³. Ükski patsient ei vastanud 48. nädalal resistentsusanalüüsi kriteeriumitele.

3. kohort: viroloogiliselt supresseeritud lapsed (n = 22; ≥ 2 aastat; ≥ 14 kg kuni < 25 kg)

3. kohordi patsientide keskmine vanus oli 5 aastat (vahemik: 3 kuni 9) ja keskmine ravieelne kehakaal 18,8 kg (vahemik: 14 kuni 24), 50% olid naissoost, 23% olid asiaadid ja 73% olid mustanahalised. Ravieelsel tasemel oli CD4+ rakkude mediaan arv 962 rakku/mm³ (vahemik: 365 kuni 1986) ja CD4+% mediaan oli 32% (vahemik: 24% kuni 46%).

Pärast üleminekut B/F/TAF-ravile säilitas 91% (20/22) 3. kohordi patsientidest 24. nädalal supressiooni (HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml). CD4+ rakkude arvu keskmine muutus ravieelse tasemega võrreldes oli 24. nädalal -126 rakku/mm³ ja keskmine muutus CD4+ % ravieelsest tasemest kuni 24. nädalani oli 0,2% (vahemik: -7,7% kuni 7,5%). Ükski patsient ei vastanud 48. nädalal resistentsusanalüüsi kriteeriumitele.

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Biktarvy'ga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alamrühma kohta inimese HIV-1 infektsiooni ravi korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendub biktegraviir kiiresti, maksimaalseid plasmakontsentratsioone täheldati 2,0...4,0 tundi pärast B/F/TAF-i manustamist. Võrreldes tühja kõhuga manustamisega suurenes B/F/TAF-i manustamisel mõõdukalt rasvase (~600 kcal, 27% rasva) või väga rasvase (~800 kcal, 50% rasva) söögiga biktegraviiri AUC 24%. Seda tagasihoidlikku muutust ei loeta kliiniliselt oluliseks ning B/F/TAF-i võib manustada koos toiduga või ilma.

Pärast B/F/TAF-i suukaudset manustamist koos toiduga või ilma HIV-1 infektsiooniga täiskasvanutele olid biktegraviiri mitme annuse keskmised (CV%) farmakokineetilised parameetrid $C_{max} = 6,15 \mu\text{g/ml}$ (22,9%), $AUC_{tau} = 102 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (26,9%) ja $C_{trough} = 2,61 \mu\text{g/ml}$ (35,2%).

Pärast suukaudset manustamist imendub emtritsitabiin kiiresti ja ulatuslikult, maksimaalseid plasmakontsentratsioone täheldati 1,5...2 tundi pärast B/F/TAF-i manustamist. Kõvakapslis 200 mg oli emtritsitabiini absoluutne keskmine biosaadavus 93%. Emtritsitabiini süsteemset ekspositsiooni ei mõjutanud see, kui emtritsitabiini manustati koos toiduga ning B/F/TAF-i võib manustada koos toiduga või ilma.

Pärast B/F/TAF-i suukaudset manustamist koos toiduga või ilma HIV-1 infektsiooniga täiskasvanutele olid emtritsitabiini mitme annuse keskmised (CV%) farmakokineetilised parameetrid $C_{max} = 2,13 \mu\text{g/ml}$ (34,7%), $AUC_{tau} = 12,3 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (29,2%) ja $C_{trough} = 0,096 \mu\text{g/ml}$ (37,4%).

Pärast suukaudset manustamist imendub tenofoviiralafenamiid kiiresti, maksimaalseid plasmakontsentratsioone täheldati 0,5...2 tundi pärast B/F/TAF-i manustamist. Võrreldes tühja kõhuga manustamisega suurenes tenofoviiralafenamiidi manustamisel mõõdukalt rasvase (~600 kcal, 27% rasva) või väga rasvase (~800 kcal, 50% rasva) söögiga AUC_{last} vastavalt kas 48% või 63%. Neid tagasihoidlikke muutusi ei loeta kliiniliselt oluliseks ning B/F/TAF-i võib manustada koos toiduga või ilma.

Pärast B/F/TAF-i suukaudset manustamist koos toiduga või ilma HIV-1 infektsiooniga täiskasvanutele olid tenofoviiralafenamiidi mitme annuse keskmised (CV%) farmakokineetilised parameetrid $C_{max} = 0,121 \mu\text{g/ml}$ (15,4%) ja $AUC_{tau} = 0,142 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (17,3%).

Jaotumine

Biktegraviiri *in vitro* seondumine inimese plasmavalkudega oli > 99% (vaba fraktsioon ~0,25%). Biktegraviiri *in vitro* inimvere ja plasma kontsentratsioonide suhtarv oli 0,64.

In vitro oli emtritsitabiini seondumine inimese plasmavalkudega < 4% ja ei sõltunud kontsentratsioonist vahemikus 0,02...200 $\mu\text{g/ml}$. Maksimaalse plasmakontsentratsiooni hetkel oli keskmine plasma ja vere emtritsitabiini kontsentratsioonide suhe ~1,0 ja keskmine seemnevedeliku ja plasma emtritsitabiini kontsentratsioonide suhe ~4,0.

In vitro on tenofoviiri seondumine inimese plasmavalkudega < 0,7% ja ei sõltu kontsentratsioonist vahemikus 0,01...25 $\mu\text{g/ml}$. Kliiniliste uuringute käigus kogutud proovides oli tenofoviiralafenamiidi *ex vivo* seondumine inimese plasmavalkudega ligikaudu 80%.

Biotransformatsioon

Inimestel on biktegraviiri peamine eritumistee metabolism. *In vitro* fenotüüpimisuurinud näitasid, et biktegraviir metaboliseerub peamiselt CYP3A ja UGT1A1 vahendusel. Pärast [^{14}C]-biktegraviiri ühe annuse suukaudset manustamist sisaldas ~60% väljaheites esinenud annusest muutmatusel kujul lähteainet, desfluorohüdroksü-BIC-tsüsteiinkonjugaati ja teisi vähemal kujul esinevaid oksüdatiivseid metaboliite. Kolmkümmend viis protsenti annusest leiti uriinist ja see koosnes peamiselt biktegraviiri glükuroniidist ja teistest vähemal kujul esinevatest oksüdatiivsetest metaboliitidest ja nende II faasi konjugaatidest. Muutmatusel kujul esineva lähteaine neerukliirens oli minimaalne.

Pärast [^{14}C]-emtritsitabiini manustamist väljus kogu emtritsitabiini annus uriiniga (~86%) ja väljaheidetega (~14%). Kolmteist protsenti annusest väljus uriiniga kolme oletatava metaboliidina. Emtritsitabiini biotransformatsioon hõlmab tiolrühma oksüdatsiooni, mille käigus moodustuvad 3'sulfoksiiddiastereomeerid (ligikaudu 9% annusest) ja konjugatsiooni glükuroonhappega, mille käigus moodustub 2'-O-glükuroniid (ligikaudu 4% annusest). Teisi metaboliite ei tuvastatud.

Inimestel on tenofoviiralafenamiidi peamine eritumistee metabolism; selle vahendusel eritub > 80% suukaudsest annusest. *In vitro* uuringutes on selgunud, et tenofoviiralafenamiid metaboliseerub PBMC-des (sh lümfotsüüdid ja muud HIV sihtrakud) ja makrofaagides katepsiin A vahendusel ning hepatotsüütides karboksüülesteras-1 vahendusel tenofoviiriks (peamine metaboliit). *In vivo* hüdrolyüsatakse tenofoviiralafenamiid rakkudesiseselt tenofoviiriks (peamine metaboliit), mis fosforülitakse seejärel aktiivseks metaboliidiks – tenofoviirdifosfaadiks. Kliinilistes uuringutes inimestega andis tenofoviiralafenamiidi 25 mg suukaudne annus tulemuseks tenofoviirdifosfaadi > 4 korda kõrgema kontsentratsiooni PBMC-des ja > 90% madalama tenofoviirisisalduse plasmas võrreldes tenofoviirdisopoksiili 245 mg suukaudse annusega.

Eritumine

Biktegraviir eritub peamiselt maksa ainevahetuse teel. Intaktne biktegraviir eritub neerude kaudu ainult väga väikeses koguses (~1% annusest). Plasma biktegraviiri poolväärtusaeg oli 17,3 tundi.

Emtritsitabiin eritub peamiselt neerude kaudu nii glomerulaarfiltratsiooni kui ka aktiivse tubulaarse sekretsiooni vahendusel. Emtritsitabiini plasma poolväärtusaeg oli ligikaudu 10 tundi.

Tenofoviiralafenamiid eritub pärast tenofoviiriks metaboliseerumist. Tenofoviiralafenamiidi ja tenofoviiri plasma poolväärtusaja mediaan on vastavalt 0,51 ja 32,37 tundi. Tenofoviir eritub neerude kaudu nii glomerulaarfiltratsiooni kui ka aktiivse tubulaarse sekretsiooni vahendusel. Intaktse tenofoviiralafenamiidi eritumine neerude kaudu on vähemtähtis metaboolne rada: < 1% annusest eritub uriiniga.

Lineaarsus

Biktegraviiri mitme annuse farmakokineetika on proportsionaalne annusevahemikus 25 kuni 100 mg. Emtritsitabiini mitme annuse farmakokineetika on proportsionaalne annusevahemikus 25 kuni 200 mg. Tenofoviiralafenamiidi ekspositsioon on proportsionaalne annusevahemikus 8 mg kuni 125 mg.

Muud eripopulatsioonid

Maksafunktsiooni kahjustus

Mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei täheldatud biktegraviiri farmakokineetikas kliiniliselt olulisi muutusi. Emtritsitabiini farmakokineetikat maksafunktsiooni kahjustustega patsientidel ei ole uuritud, kuid kuna emtritsitabiini maksaensüümide poolt oluliselt ei metaboliseerita, on maksafunktsiooni kahjustuse mõju arvatavalt piiratud. Kerge, mõõduka või raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei täheldatud tenofoviiralafenamiidi ega selle metaboliidi tenofoviiri farmakokineetikas kliiniliselt olulisi muutusi.

Neerufunktsiooni kahjustus:

Raskekujuline neerufunktsiooni kahjustus (hinnanguline kreatiniini kliirens ≥ 15 kuni < 30 ml/min)
Tervete patsientide ja raske neerufunktsiooni kahjustusega (hinnanguline CrCl ≥ 15 kuni < 30 ml/min) patsientide võrdlusel I faasi uuringutes ei täheldatud kliiniliselt olulisi erinevusi biktegraviiri, tenofoviiralafenamiidi ega tenofoviiri farmakokineetikas. Eraldi I faasi uuringus üksnes emtritsitabiiniga oli keskmine süsteemne emtritsitabiini plasmakontsentratsioon kõrgem raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel (CrCl < 30 ml/min) ($33,7 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$), võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientide omaga ($11,8 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$). Biktarvy ohutus patsientidel, kelle hinnanguline kreatiniini kliirens on vahemikus ≥ 15 ml/min kuni < 30 ml/min, ei ole kindlaks tehtud.

Lõppfaasi neeruhaigus (hinnanguline kreatiniini kliirens < 15 ml/min)

Emtritsitabiini ja tenofoviiri ekspositsioonid 12 lõppfaasi neeruhaigusega patsiendil (hinnanguline CrCl < 15 ml/min), kes said kroonilist hemodialüüsi ning uuringus GS-US-292-1825 emtritsitabiini + tenofoviiralafenamiidi kombinatsioonis elvitegraviiri + kobitsistaadiga fikseeritud annuses kombinatsioonitabelina, olid oluliselt kõrgemad kui normaalse neerufunktsiooniga patsientidel. Lõppfaasi neeruhaigusega patsientidel, kes said kroonilist hemodialüüsi, ei tuvastatud normaalse neerufunktsiooniga patsientidega võrreldes kliiniliselt olulisi erinevusi tenofoviiralafenamiidi farmakokineetikas. Uuringu GS-US-292-1825 jätkufaasis tuvastati lõppfaasi neeruhaigusega patsientidel, kes said Biktarvy't, normaalse neerufunktsiooniga patsientidega võrreldes madalam biktegraviiri C_{trough} , kuid seda ei loetud kliiniliselt oluliseks. Lõppfaasi neeruhaigusega patsientidel, kes said kroonilist hemodialüüsi, selles uuringus täiendavaid kõrvaltoimeid ei tuvastatud (vt lõik 4.8).

Puuduvad farmakokineetilised andmed biktegraviiri, emtritsitabiini või tenofoviiralafenamiidi kohta lõppfaasi neeruhaigusega (hinnanguline CrCl < 15 ml/min) patsientidel, kes ei saa kroonilist hemodialüüsi. Biktarvy ohutus neil patsientidel ei ole kindlaks tehtud.

Vanus, sugu ja etniline kuuluvus

Biktegraviiri, emtritsitabiini ja tenofoviiri farmakokineetikat ei ole eakatel (≥ 65 aastat) täielikult hinnatud. Populatsioonianalüüsides, kus kasutati täiskasvanute uuringute farmakokineetilisi koondandmeid, ei tuvastatud biktegraviiri, emtritsitabiini või tenofoviiralafenamiidi ekspositsioonil kliiniliselt olulisi erinevusi, mis tulenesid vanusest, soost või rassist.

Lapsed

Biktegraviiri keskmine C_{max} ning emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi ekspositsioonid (AUC ja/või C_{max}), mis saavutati 50 lapsel vanusevahemikus 6 kuni < 12 aastat (≥ 25 kg), kes said uuringus GS-US-380-1474 50 mg/200 mg/25 mg B/F/TAF-i annust, ja 22 lapsel vanuses ≥ 2 aastat (≥ 14 kuni < 25 kg), kes said 30 mg/120 mg/15 mg B/F/TAF-i annust, olid üldiselt kõrgemad kui täiskasvanute ekspositsioonid. Biktegraviiri, emtritsitabiini, tenofoviiralafenamiidi ja tenofoviiri ekspositsioonid lastel, noorukitel ja täiskasvanutel on esitatud tabelis 5.

Tabel 5. Biktegraviiri, emtritsitabiini, tenofoviiralafenamiidi ja tenofoviiri ekspositsioonid lastel, noorukitel ja täiskasvanutel

	Lapsed vanuses ≥ 2 aastat ≥ 14 kuni < 25 kg ^a	Lapsed vanuses 6 kuni < 12 aastat ≥ 25 kg ^a	Noorukid vanuses 12 kuni < 18 aastat ≥ 35 kg ^a	Täiskasvanud ^b
	B/F/TAF (30 mg/120 mg/15 mg)	B/F/TAF (50 mg/200 mg/25 mg)		
	n = 12	n = 25	n = 24	n = 77
BIC				
AUC _{tau} (ng•h/ml)	108 364,5 (22,9)	121 034,2 (36,4)	109 668,1 (30,6)	94 227,1 (34,7)
C _{max} (ng/ml)	10 040,0 (19,9)	10 988,8 (28,3)	8087,1 (29,9)	6801,6 (30,1)
C _{tau} (ng/ml)	1924,5 (78,3) ^c	2366,6 (78,8) ^d	2327,4 (48,6)	2256,7 (47,3) ^g
FTC				
AUC _{tau} (ng•h/ml)	14 991,2 (21,9)	17 565,1 (36,9)	13 579,1 (21,7)	12 293,6 (29,2)
C _{max} (ng/ml)	3849,2 (34,7)	3888,4 (31,0)	2689,2 (34,0)	2127,0 (34,7)
C _{tau} (ng/ml)	210,3 (242,9) ^c	226,7 (322,8) ^d	64,4 (25,0)	96,0 (37,4) ^h
TAF				
AUC _{tau} (ng•h/ml)	305,4 (42,6)	434,5 (94,9) ^e	347,9 (113,2) ^f	229,3 (63,0)
C _{max} (ng/ml)	413,8 (31,0)	581,8 (99,9) ^d	333,9 (110,6)	276,5 (62,4)
C _{tau} (ng/ml)	N/A	N/A	N/A	N/A
TFV				
AUC _{tau} (ng•h/ml)	326,6 (23,8)	427,7 (28,5)	333,5 (31,5)	292,6 (27,4) ⁱ
C _{max} (ng/ml)	21,9 (29,2)	35,5 (89,0)	24,0 (64,2)	15,2 (26,1) ⁱ
C _{tau} (ng/ml)	10,3 (30,5) ^c	14,0 (30,2) ^d	11,1 (32,4)	10,6 (28,5) ⁱ

BIC = biktegraviir; FTC = emtritsitabiin; TAF = tenofoviiralafenamiidifumaraat; TFV = tenofoviir

N/A = ei kohaldada; %CV = variatsioonikoefitsiendi protsent

Andmed on esitatud keskmisena (%CV).

a Intensiivsed FK andmed uuringust GS-US-380-1474

b Intensiivsed FK andmed uuringutest GS-US-380-1489, GS-US-380-1490, GS-US-380-1844, GS-US-380-1878 BIC, FTC ja TAF FK ekspositsioonide osas ning populatsiooni FK andmed uuringutest GS-US-292-0104 ja GS-US-292-0111 TFV PK ekspositsioonide kohta

c n = 11

d n = 24

e n = 22

f n = 23

g n = 75

h n = 74

i n = 841

Rasedus

Raseduse ajal olid biktegraviiri, emtritsitabiini ja tenofoviralafenamiidi kontsentratsioonid plasmas madalamad kui sünnitusjärgsel ajal, kuid sünnitusjärgsel ajal olid kontsentratsioonid üldjuhul kõrgemad kui mitterasedatel täiskasvanutel (tabel 6). Raseduse teisel ja kolmandal trimestril olid kontsentratsioonid üldjuhul sarnased; ka sünnitusjärgsel 6. kuni 12. nädalal olid kontsentratsioonid üldjuhul sarnased. Biktegraviiri, emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi kontsentratsioonide ja ravivastuse vahelise suhte põhjal ei loeta kontsentratsiooni muutusi raseduse ajal kliiniliselt olulisteks; kuid rasedatel patsientidel on soovitatav annuseid spetsiaalselt kohandada polüvalentseid katioone sisaldavate samaaegselt kasutatavate suukaudsete ravimite tõttu (vt lõik 4.5).

Tabel 6. Biktegraviiri, emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi farmakokineetika parameetrid tasakaalukontsentratsioonil HIV-infektsiooniga viroloogiliselt supresseeritud rasedatel kolmandal trimestril ja sünnitusjärgsel 12. nädalal võrreldes varasemate andmetega mitterasedate HIV-1 infektsiooniga täisvanute kohta

Parameeter Keskmine (%CV)	Kolmas trimester (N = 30)	Sünnitusjärgne 12. nädal (N = 32)	HIV-1-ga mitterasedad täiskasvanud
Biktegraviir			
C _{max} (µg/ml)	5,37 (25,9)	11,0 (24,9)	6,15 (22,9) ^b
AUC _{tau} (µg•h/ml)	60,2 (29,1)	148 (28,5)	102 (26,9) ^b
Seondumata AUC _{tau} ^a (µg•h/ml)	0,219 (33,9)	0,374 (32,2)	NA
C _{trough} (µg/ml)	1,07 (41,7)	3,64 (34,1)	2,61 (35,2) ^b
Emtritsitabiin			
C _{max} (µg/ml)	2,59 (26,5)	3,36 (26,9)	2,13 (34,7) ^c
AUC _{tau} (µg•h/ml)	10,4 (20,3)	15,3 (21,9)	12,3 (29,2) ^c
C _{trough} (µg/ml)	0,05 (27,2)	0,08 (33,7)	0,096 (37,4) ^c
Tenofoviiralafenamiid			
C _{max} (µg/ml)	0,27 (42,1)	0,49 (52,5)	0,121 (15,4) ^d
AUC _{tau} (µg•h/ml)	0,21 (45,0)	0,30 (31,8)	0,142 (17,3) ^d
Seondumata AUC _{tau} ^a (µg•h/ml)	0,016 (28,4)	0,017 (23,4)	NA

CV = variatsioonikoefitsient; NA = ei kohaldata

a Arvutatud individuaalsete hinnanguliste AUC_{tau}-de korrigeerimise teel seondumata fraktsiooni %-ga.

b Populatsiooni FK analüüsist uuringutes 1489, 1490, 1844 ja 1878; N = 1193.

c Intensiivsest FK analüüsist uuringutes 1489, 1490, 1844 ja 1878; N = 77.

d Populatsiooni FK analüüsist uuringutes 1489 ja 1490; N = 486.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Konventsionaalsetes genotoksilisuse uuringutes ei täheldatud biktegraviiri mutageensust ega klastogeensust.

Biktegraviir ei olnud kartsinogeenne 6-kuulises rasH2 transgeenses uuringus hiirtega (annustes kuni 100 mg/kg ööpäevas isastel ja 300 mg/kg ööpäevas emastel, millest tulenevad ekspositsioonid olid umbkaudu 15 ja 23 korda suuremad kui inimeste soovitatavad annused) ega ka 2-aastases uuringus rottidega (annustes kuni 300 mg/kg ööpäevas, mille tulemusena tekkinud ekspositsioonid olid ligikaudu 31 korda suuremad kui ekspositsioon inimestel).

Biktegraviiri uuringud ahvidega näitasid, et toksilisuse peamine sihtorgan on maks. 39-nädalases uuringus kirjeldati hepatobiliaarset toksilisust, kui annused olid 1000 mg/kg ööpäevas, millest tulenevad ekspositsioonid olid 16 korda suuremad kui inimestel soovitatava annuse juures, ja see oli pärast 4-nädalast taastumisperioodi osaliselt pöörduv.

Biktegraviiri loomkatsed ei ole näidanud teratogeensust ega mõju reproduktioonifunktsioonile. Tiinuse ajal biktegraviiriga ravitud emaste rottide ja küülikute järeltulijatel ei esinenud toksikoloogiliselt olulisi toimeid arengu tulemusnäitajate osas.

Emtritsitabiini farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse, reproduktiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet

inimesele. Hiirtel ja rottidel on emtritsitabiini kasutamisel täheldatud vähest kartsinogeenset potentsiaali.

Tenofoviiralafenamiidi mittekliinilistes uuringutes rottide ja koertega selgus, et toksilisuse peamised sihtorganid olid luud ja neerud. Luutoksilisust täheldati luu mineraalse tiheduse (LMT) vähenemisena rottidel ja koertel tenofoviiri kontsentratsioonide juures, mis on vähemalt 43 korda suuremad kui eeldatavad B/F/TAF-i manustamisjärgsed kontsentratsioonid. Koertel ilmnes silmas minimaalne histiotsüütide infiltratsioon tenofoviiralafenamiidi ja tenofoviiri kontsentratsioonide juures, mis on vastavalt ligikaudu 14 ja 43 korda suuremad kui eeldatavad B/F/TAF-i manustamisjärgsed kontsentratsioonid.

Konventsionaalsetes genotoksilisuse uuringutes ei täheldatud tenofoviiralafenamiidi mutageensust ega klastogeensust.

Kuna rottidel ja hiirtel on tenofoviiri kontsentratsioon pärast tenofoviiralafenamiidi kasutamist madalam kui tenofoviirdisoproksiili kasutamisel, viidi kartsinogeensuse uuringud ja peri-postnataalse toksilisuse uuring läbi ainult tenofoviirdisoproksiiliga. Kartsinogeensuse ning reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse konventsionaalsed uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Reproduktiivtoksisuse uuringud rottide ja küülikutega ei näidanud mingit mõju paaritumisele, viljakusele, tiinusele või loote parameetritele. Siiski vähendas maternaalset toksilisust põhjustavates annustes tenofoviirdisoproksiil peri-postnataalse toksilisuse uuringus järglaste elulemusindeksit ja kaalu.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Mikrokristalliline tselluloos (E460)

Naatriumkroskarmelloos (E468)

Magneesiumstearaat (E470b)

Tableti õhuke polümeerikate

Polüvinüülalkohol (E203)

Titaandioksiid (E171)

Makrogool (E1521)

Talk (E553b)

Raudoksiid, punane (E172)

Raudoksiid, must (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Pudel

Hoida originaalmahutis, niiskuse eest kaitstult. Hoida pudel tihedalt suletuna. Ärge kasutage, kui pudelisuul olev kate on katki või puudub.

Blister

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult. Ärge kasutage, kui blistri fooliumkate on katki või augustatud.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Saadaval on järgmised pakendikonfiguratsioonid:

Pudel

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg ja 50 mg/200 mg/25 mg tabletid on pakendatud valgesse, suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudelisse, mis on varustatud polüpropüleenist lastekindla keermekorgiga, suletud alumiiniumfooliumist kattega ja sisaldab 30 õhukese polümeerikattega tabletti. Iga pudel sisaldab desikanti (silikageel) ja polüesterspiraali.

- Väliskarp, mis sisaldab 1 pudelit 30 õhukese polümeerikattega tabletiga.
- Väliskarp, mis sisaldab 90 (3 pudelit, igas 30 tabletti) õhukese polümeerikattega tabletti.

Blister

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg blisterpakendid koosnevad alumiiniumfooliumist katematerjaliga polüvinüülkloriidist/polüetüleenist/polüklorotrifluoroetüleenist (PVC/PE/PCTFE) kilest ning on varustatud molekulaarsete kuivatusainegraanulitega igas blistrisüvendis.

- Väliskarp, mis sisaldab 30 õhukese polümeerikattega tabletti (4 blisterriba, mis sisaldavad 7 õhukese polümeerikattega tabletti, ja 1 blisterriba, mis sisaldab 2 õhukese polümeerikattega tabletti).
- Väliskarp, mis sisaldab 90 (3 blisterpakendit, igas 30 tabletti) õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 21. juuni 2018

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 10. jaanuar 2023

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusuanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusuannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDELI JA PAKENDI TEKST

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg õhukese polümeerikattega tabletid
biktegraviir/emtritsitabiin/tenofoviiralafenamiid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab naatriumbiktegraviiri, mis vastab 30 mg biktegraviirile, 120 mg emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidfumaraati, mis vastab 15 mg tenofoviiralafenamiidile.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 õhukese polümeerikattega tabletti

90 (3 pudelit, igas 30 tabletti) õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIK KUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult. **Hoida pudel tihedalt suletuna.**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1289/005 30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/18/1289/006 90 (3 pudelit, igas 30 tabletti) õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg [Ainult välispakendil]

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit. [Ainult välispakendil]

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC {number}
SN {number}
NN {number}

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDELI JA PAKENDI TEKST

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
biktegraviir/emtritsitabiin/tenofoviiralafenamiid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab naatriumbiktegraviiri, mis vastab 50 mg biktegraviirile, 200 mg emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidfumaraati, mis vastab 25 mg tenofoviiralafenamiidile.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 õhukese polümeerikattega tabletti

90 (3 pudelit, igas 30 tabletti) õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIK KUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult. **Hoida pudel tihedalt suletuna.**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1289/001 30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/18/1289/002 90 (3 pudelit, igas 30 tabletti) õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg [Ainult välispakendil]

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit. [Ainult välispakendil]

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC {number}
SN {number}
NN {number}
[Ainult välispakendil]

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**ÜKSIKU BLISTERPAKENDI VÄLISKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
biktegraviir/emtritsitabiin/tenofoviiralafenamiid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab naatriumbiktegraviiri, mis vastab 50 mg biktegraviirile, 200 mg emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidfumaraati, mis vastab 25 mg tenofoviiralafenamiidile.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

30 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1289/003 30 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Biktarvy [Ainult välispakendil]

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC {number}
SN {number}
NN {number}

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**MITMIKPAKENDIS BLISTERPAKENDITE VÄLISKARP (SEALHULGAS *BLUE BOX*)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
biktegraviir/emtritsitabiin/tenofoviiralafenamiid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab naatriumbiktegraviiri, mis vastab 50 mg biktegraviirile, 200 mg emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidfumaraati, mis vastab 25 mg tenofoviiralafenamiidile.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Mitmikpakend: 90 (3 blisterpakendit 30 tabletiga) õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIK KUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1289/004 90 (3 blisterpakendit 30 tabletiga) õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Biktarvy [Ainult välispakendil]

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC {number}
SN {number}
NN {number}

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**MITMIKPAKENDIS BLISTERPAKENDITE VAHETU SISEPAKEND (ILMA *BLUE BOX*'ITA)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
biktegraviir/emtritsitabiin/tenofoviiralafenamiid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab naatriumbiktegraviiri, mis vastab 50 mg biktegraviirile, 200 mg emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidfumaraati, mis vastab 25 mg tenofoviiralafenamiidile.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

30 õhukese polümeerikattega tabletti. Mitmikpakendi osa. Ei müüda eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIK KUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1289/004 90 (3 blisterpakendit 30 tabletiga) õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Biktarvy [Ainult välispakendil]

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER (blisterpakend 7 tabletiga)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg tabletid
biktegraviir/emtritsitabiin/tenofoviiralafenamiid

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Gilead Sciences Ireland UC

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. MUU

E
T
K
N
R
L
P

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER (blisterpakend 2 tabletiga)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg tabletid
biktegraviir/emtritsitabiin/tenofoviiralafenamiid

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Gilead Sciences Ireland UC

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. MUU

Päev Sealhulgas allakriipsutatud tühi koht.
Päev Sealhulgas allakriipsutatud tühi koht.

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg õhukese polümeerikattega tabletid biktegraviir/emtritsitabiin/tenofoviiralafenamiid

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Kui Biktarvy on välja kirjutatud teie lapsele, siis arvestage, et kogu selles infolehes esitatud teave on mõeldud teie lapsele (sellisel juhul lugege palun „teie“ asemel „teie laps“).

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Biktarvy ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Biktarvy võtmist
3. Kuidas Biktarvy't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Biktarvy't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Biktarvy ja milleks seda kasutatakse

Biktarvy sisaldab kolme toimeainet:

- **biktegraviir**, retroviirusvastane ravim, mida teatakse kui integraasi ahela ülekande inhibiitorit (INSTI);
- **emtritsitabiin**, teatud tüüpi retroviirusvastane ravim, mida teatakse kui nukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitorit (NRTI);
- **tenofoviiralafenamiid**, teatud tüüpi retroviirusvastane ravim, mida teatakse kui nukleotiid-pöördtranskriptaasi inhibiitorit (NtRTI).

Biktarvy on kombinatsioonravim, mis on ette nähtud inimese 1. tüüpi immuunpuudulikkuse viiruse (HIV-1) infektsiooni raviks täiskasvanutel, noorukitel ja lastel vanuses 2 aastat ja vanemad, kehakaaluga vähemalt 14 kg.

Biktarvy vähendab HIV-i kogust teie organismis. See parandab teie immuunsüsteemi ja vähendab HIV-infektsiooniga seotud haiguste tekkeriski.

2. Mida on vaja teada enne Biktarvy võtmist

Biktarvy't ei tohi võtta

- **kui olete biktegraviiri, emtritsitabiini, tenofoviiralafenamiidi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.**
- **Kui te võtate hetkel mis tahes järgmist ravimit:**
 - **rifampitsiin**, mida kasutatakse mõne bakteriaalse infektsiooni, sh tuberkuloosi raviks;
 - **naistepuna** (*Hypericum perforatum*), taimne ravim, mida kasutatakse depressiooni ja ärevuse puhul, või seda sisaldavad tooted.

→ Kui mis tahes ülaltoodust puudutab teid, **ärge võtke Biktarvy't ja teatage sellest otsekohe oma arstile.**

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Biktarvy võtmist pidage nõu oma arstiga:

- **Kui teil on maksaprobleemid või anamneesis maksahaigus, sh hepatiit.** Maksahaigusega, sh kroonilise B- või C-hepatiidiga patsiente, keda on ravitud retroviirusvastaste ravimitega, ohustab suurem raskete ja potentsiaalselt letaalsete maksaga seotud tüsistuste tekkerisk. Kui teil on B-hepatiidi infektsioon, valib arst hoolikalt teile kõige paremini sobiva raviskeemi.
- **Kui teil on B-hepatiidi infektsioon.** Pärast Biktarvy võtmise lõpetamist võivad maksaprobleemid ägeneda.
→ Ärge lõpetage Biktarvy võtmist, kui teil on B-hepatiit. Rääkige sellest esmalt oma arstiga. Lisateavet vt lõik 3 „Ärge lõpetage Biktarvy võtmist“.
- **Kui teil on olnud neeruhaigus või kui uuringud on näidanud probleeme neerudega.** Teie arst võib määrata ravi alustamisel ja ravi ajal Biktarvy'ga vereanalüüse, et jälgida teie neerude tööd.

Kui te võtate Biktarvy't

Kui te hakkate Biktarvy't võtma, olge tähelepanelik:

- **mis tahes põletiku- või nakkusemärkide;**
- **liigesevalu, -jäikuse või luuprobleemide suhtes.**

→ **Kui te märkate mõnda neist sümptomitest, teatage sellest otsekohe oma arstile.** Lisateavet vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“.

Esineb võimalus, et teil võivad tekkida neeruprobleemid, kui te võtate Biktarvy't pikka aega (vt „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

See ravim ei ravi HIV-infektsioonist terveks. Biktarvy kasutamise ajal võivad ikkagi tekkida nakkused või teised HIV-infektsiooniga seotud haigused.

Lapsed ja noorukid

Ärge andke seda ravimit lastele, kes on alla 2-aastased või kaaluvad alla 14 kg, vanusest olenemata. Biktarvy kasutamist lastel vanuses alla 2 aasta ja kehakaaluga alla 14 kg ei ole veel uuritud. Lastele ja noorukitele, kes kaaluvad 25 kg või rohkem, on saadaval Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

Mõnedel 3 aasta kuni alla 12 aasta vanustel lastel, kellele manustati ühte Biktarvy's sisalduvat toimeainet (tenofoviiralafenamiid), täheldati luumassi kadu. Mõjud luude pikaajalisele tervisele ja edasisele luumurdude tekkimise riskile lastel ei ole teada. Teie arst jälgib vastavalt vajadusele teie lapse luude tervist.

Muud ravimid ja Biktarvy

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Biktarvy võib tekitada koostoimeid teiste ravimitega. See võib muuta Biktarvy või teiste ravimite sisaldust teie veres. See võib peatada teie ravimite asjakohase toimimise või muuta mis tahes kõrvaltoimeid tugevamaks. Mõnedel juhtudel võib arstil tekkida vajadus kohandada teie ravimi annust või kontrollida ravimi sisaldust veres.

Ravimid, mida ei tohi kunagi koos Biktarvy'ga võtta:

- **rifampitsiin**, mida kasutatakse mõne bakteriaalse infektsiooni, sh tuberkuloosi raviks
- **naistepuna** (*Hypericum perforatum*), taimne ravim, mida kasutatakse depressiooni ja ärevuse puhul, või seda sisaldavad tooted.

→ Kui te võtate ükskõik millist neist ravimitest, **ärge võtke Biktarvy't ja teatage sellest otsekohe oma arstile.**

Pidage nõu oma arstiga, kui te võtate järgmisi ravimeid:

- **HIV ja/või B-hepatiidi raviks kasutatavad ravimid**, mis sisaldavad:
 - adefoviirdipivoksiili, atasanaviiri, biktograviiri, emtritsitabiini, lamivudiini, tenofoviiralafenamiidi või tenofoviirdisoproksiili;
- **antibiootikumid bakteriaalsete infektsioonide raviks**, mis sisaldavad:
 - asitromütsiini, klaritromütsiini, rifabutiini või rifapentiini;
- **krambivastased ravimid** epilepsia raviks, mis sisaldavad:
 - karbamasepiin, okskarbasepiin, fenobarbitaal või fenütoiin;
- **immunosuppressandid**, mida kasutatakse teie keha immuunreaktsiooni ohjamiseks pärast transplantatsiooni, mis sisaldavad tsüklosporiini;
- **haavandiravimid**, mis sisaldavad sukralfaati.

→ Teatage oma arstile, kui te võtate ükskõik millist neist ravimitest. Ärge lõpetage ravi ilma arstiga nõu pidamata.

Pidage nõu arsti või apteekriga, kui te võtate järgmisi ravimeid:

- **antatsiide** maohaavandite, kõrvetiste või maohappe tagasivoolu raviks, mis sisaldavad alumiiniumi ja/või magneesiumhüdroksiidi;
- **mineraalseid toidulisandeid** või **vitamiine**, mis sisaldavad magneesiumi või rauda.

→ Pidage enne Biktarvy võtmist nõu oma arsti või apteekriga, kui te võtate järgmisi ravimeid.

- **Antatsiidid ja alumiiniumi ja/või magneesiumi sisaldavad toidulisandid:** te peate võtma Biktarvy't vähemalt 2 tundi **enne** antatsiide või toidulisandeid, mis sisaldavad alumiiniumi ja/või magneesiumi, või võtma Biktarvy't koos toiduga vähemalt 2 tundi **hiljem**. Kui aga olete rase, vt „Rasedus ja imetamine“.
- **Raualisandid:** te peate võtma Biktarvy't vähemalt 2 tundi **enne** raualisandeid või võtma neid mis tahes ajal koos toiduga. Kui aga olete rase, vt „Rasedus ja imetamine“.

Rasedus ja imetamine

- Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arsti või apteekriga.
- Öelge kohe oma arstile, kui rasestute, ning küsige antiretroviirusravi potentsiaalse kasu ja riskide kohta endale ja oma lapsele.
- **Antatsiidid ja alumiiniumi ja/või magneesiumi sisaldavad toidulisandid:** raseduse ajal peate võtma Biktarvy't vähemalt 2 tundi **enne** või 6 tundi **pärast** alumiiniumi ja/või magneesiumi sisaldavate antatsiidide, ravimite või toidulisandite võtmist.
- **Kaltsiumi ja/või rauda sisaldavad toidulisandid või ravimid:** raseduse ajal peate võtma Biktarvy't vähemalt 2 tundi **enne** või 6 tundi **pärast** kaltsiumi ja/või rauda sisaldavaid toidulisandeid. Alternatiivselt võite võtta neid mis tahes ajal koos toiduga.

Kui te olete raseduse ajal kasutanud Biktarvy't, võib arst teie lapse arengu jälgimiseks nõuda regulaarsete vereanalüüside ja teiste diagnostiliste analüüside tegemist. Lastel, kelle emad kasutasid raseduse ajal nukleosiidpöördranskriptaasi inhibiitoreid (NRTI-sid), kaalus kaitse HIV eest üles kõrvaltoimete riski.

Ärge toitke last rinnaga Biktarvy ravi ajal. Mõned selles ravimis olevad toimeained erituvad rinnapiima. HIV-positiivsetel naistel ei soovitata last rinnaga toita, sest HIV-nakkus võib lapsele rinnapiimaga üle kanduda. Kui te imetate või kavatsete imetada, **pidage otsekohe nõu oma arstiga.**

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Biktarvy võib põhjustada pearinglust. Kui teil tekib Biktarvy võtmisel uimasus, ärge juhtige autot, sõitke jalgrattaga ega kasutage masinaid või mehhanisme.

Biktarvy sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Biktarvy't võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Biktarvy tabletid on saadaval kahes tugevuses. Teie arst kirjutab teile välja tabletid, mis vastavad teie vanusele ja kehakaalule.

Soovitatav annus on:

Lapsed vanuses 2 aastat ja vanemad, kehakaaluga vähemalt 14 kg kuni 25 kg: üks tablett ööpäevas koos toiduga või ilma (üks 30 mg/120 mg/15 mg tablett).

Mõru maitse tõttu on soovitatav tablette mitte närida ega purustada.

Kui teil on raske tabletti tervena alla neelata, võite tableti poolitada. Võite manustada mõlemad pooled üksteise järel, et oleks manustatud täisannus. Ärge säilitage poolitatud tabletti.

Poolitusjoon on tabletil ainult poolitamise kergendamiseks, kui teie lapsel on raskusi tableti tervelt alla neelamisel.

90-päevane mitmikpakend sisaldab kokku kolme 30-päevast pakendit.

→ **Pidage nõu arsti või apteekriga, kui te võtate järgmisi ravimeid:**

- **antatsiide** maohaavandite, kõrvetiste või maohappe tagasivoolu raviks, mis sisaldavad alumiiniumi ja/või magneesiumhüdroksiidi;
- **mineraalseid toidulisandeid** või **vitamiine**, mis sisaldavad magneesiumi või rauda.

→ **Rohkem teavet** nende ravimite koos Biktarvy'ga võtmise kohta **vt lõik 2.**

Kui te saate dialüüsi, siis võtke oma Biktarvy päevane annus pärast dialüüsi lõppu.

Kui te võtate Biktarvy't rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate Biktarvy't rohkem kui on soovitatud annus, võib suurenda ravimi kõrvaltoimete tekkerisk (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“).

Pidage kohe nõu oma arstiga või pöörduge nõustamiseks lähimasse erakorralise meditsiini osakonda. Võtke pudel või karp tablettidega endaga kaasa, siis on teil kergem kirjeldada, mida te võtsite.

Kui te unustate Biktarvy't võtta

On tähtis, et te ei jätaks ühtegi Biktarvy annust võtmata.

Kui teil jääb annus vahele:

- **kui te märkate seda kuni 18 tunni jooksul** Biktarvy tavapärase võtmise ajast, peate võtma ühe tableti niipea kui võimalik. Seejärel võtke järgmine annus tavalisel ajal.
- **kui te märkate seda pärast 18 või enama tunni möödumist** Biktarvy tavapärase võtmise ajast, ärge võtke vahelejäanud annust. Oodake ja võtke järgmine annus tavalisel ajal.

Kui oksendate vähem kui 1 tunni jooksul pärast Biktarvy võtmist, võtke veel üks tablett. Juhul kui te oksendate rohkem kui 1 tund pärast Biktarvy võtmist, ei ole uue tableti võtmine enne järgmise ettenähtud tableti võtmist vajalik.

Ärge lõpetage Biktarvy võtmist

Ärge lõpetage Biktarvy võtmist ilma oma arstiga nõu pidamata. Biktarvy võtmise lõpetamine võib tõsiselt kahjustada teie edasist ravivastust. Kui Biktarvy võtmine on mis tahes põhjusel lõpetatud, pidage nõu oma arstiga enne, kui taas alustate Biktarvy tablettide võtmist.

Kui teie Biktarvy varud hakkavad lõppema, muretsgege lisa arsti või apteekri käest. See on väga oluline, sest viiruse levik võib kiireneeda isegi siis, kui ravimi võtmine peatub lühikeseks ajaks. Haiguse edasine ravimine võib muutuda raskemaks.

Kui teil on nii HIV-infektsioon kui ka B-hepatiit, on eriti oluline mitte lõpetada Biktarvy ravi ilma arstiga esmalt nõu pidamata. Te võite vajada vereanalüüse mitme kuu jooksul pärast ravi lõpetamist. Mõnel kaugemalearenenud maksahaiguse või tsirroosiga patsiendil ei ole ravi soovitatav, sest see võib põhjustada hepatiidi ägenemist, mis võib olla eluohtlik.

→ **Teatage oma arstile otsekohe** uutest või ebataavalistest sümptomitest, mida märkate pärast ravi lõpetamist, eriti juhul, kui tegemist on sümptomitega, mida te seostate B-hepatiidi infektsiooniga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Võimalikud kõrvaltoimed, millest teavitage kohe oma arsti.

- **Mis tahes põletiku- või nakkusemärgid.** Mõnedel kaugemalearenenud HIV-infektsiooniga (AIDS) ja varasemate oportunistlike infektsioonidega (nõrga immuunsüsteemiga inimestel esinevad infektsioonid) patsientidel võivad eelmistest nakkustest pärinevad põletikumärgid ja sümptomid ilmned lühikest aega pärast HIV-ravi alustamist. Arvatakse, et need sümptomid tulenevad organismi immuunvastuse paranemisest, mis võimaldab organismil võidelda infektsioonidega, mis võisid eksisteerida nähtavate sümptomiteta.
- Pärast HIV-infektsiooni ravimite tarvitamise alustamist võivad tekkida **autoimmuunhaigused** (immuunsüsteem ründab keha terveid kudesid). Autoimmuunhaigused võivad ilmneda mitmeid kuid pärast ravi alustamist. Olge tähelepanelik mis tahes nakkusesümptomite või muude sümptomite osas nagu:
 - lihasnõrkus,
 - nõrkus, mis algab kätest ja jalgadest ning liigub kehatüve suunas,
 - südamepekslemine, värinad või hüperaktiivsus.

→ **Kui te märkate ükskõik millist neist sümptomitest või ükskõik millist põletiku- või nakkuse märki, pöörduge oma arsti poole.**

Sageli esinevad kõrvaltoimed

(võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- depressioon
- ebaharilikud unenäod
- peavalu
- pearinglus
- kõhulahtisus
- iiveldus
- väsimus

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed

(võivad esineda kuni 1-l inimesel 100-st)

- aneemia
- oksendamine
- kõhuvalu
- seedehäired, mis avalduvad söömisele järgneva ebamugavustundena (*dyspepsia*)
- soolegaasid (*puhitus*)
- näo, huulte, keele või kõri paistetus (*angioödeem*)
- sügelus (*pruritus*)
- lööve
- nõgestõbi (*urtikaaria*)
- liigesevalu (*artralgia*)
- suitsidaalsed mõtted ja enesetapukatse (eeskätt patsentidel, kellel on varem esinenud depressiooni või vaimse tervise probleeme)
- ärevus
- unehäired

Vereanalüüsid võivad lisaks näidata:

- bilirubiini ja/või seerumi kreatiniini nimeliste ainete kõrge taset veres.

Harva esinevad kõrvaltoimed

(võivad esineda kuni 1-l inimesel 1000-st)

- Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS) on raske eluohtlik seisund, mis algab tavaliselt gripilaadsete haigusnähtudega. Mõne päeva pärast ilmnevad muud haigusnähud, sealhulgas:
 - valulik punane või lilla nahk, mis näeb välja põlenud ja koorub;
 - villid nahal, suus, ninas ja suguelunditel;
 - punased, valulikud, vesised silmad.

→ Kui teil esineb ükskõik milline neist haigusnähtudest, lõpetage ravimi võtmine kohe ja rääkige sellest viivitamatult oma arstile.

→ Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks, pidage nõu oma arstiga.

Teised HIV-raviga kaasneda võivad kõrvaltoimed

Järgmiste kõrvaltoimete sagedus on teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

- **Luuprobleemid.** Mõnel kombineeritud retroviirusvastast ravimit, nt Biktarvy't saaval patsiendil võib välja kujuneda luuhaigus nimega *osteonekroos* (luukoe surm, mille põhjuseks on luu verevarustuse puudulikkus). Paljude muude tegurite hulgas võivad haiguse arenemise riskifaktoriteks olla seda tüüpi ravimi pikaajaline võtmine, kortikosteroidide kasutamine, alkoholi tarvitamine, väga nõrk immuunsüsteem ja ülekaal. Osteonekroosi tunnused on:
 - liigesejäikus;
 - tuikamine ja valu (eriti puusa-, põlve- ja õlapiirkonnas);
 - liikumiseraskus.

→ Kui te märkate ükskõik millist neist sümptomitest, pöörduge oma arsti poole.

HIV-ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. See on osaliselt seotud tervise ja eluviisi taastumisega ning vere lipiididesisalduse muutusi põhjustavad mõnikord HIV ravimid ise. Arst uurib teid nende muutuste suhtes.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Biktarvy't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil ja pudelil või blisterribadel pärast "Kõlblik kuni". Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult. Hoida pudel tihedalt suletuna. Ärge kasutage, kui pudelisuul olev kate on katki või puudub.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Biktarvy sisaldab

Toimeained on biktegraviir, emtritsitabiin ja tenofoviiralafenamiid. Üks Biktarvy tablett sisaldab naatriumbiktegraviiri, mis vastab 30 mg biktegraviirile, 120 mg emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidfumaraati, mis vastab 15 mg tenofoviiralafenamiidile.

Teised koostisosad on

Tableti sisu:

mikrokristalliline tselluloos (E460), naatriumkroskarmelloos (E468), magneesiumstearaat (E470b).

Tableti õhuke polümeerikate:

Polüvinüülalkohol (E203), titaandioksiid (E171), makrogool (E1521), talk (E553b), raudoksiid, punane (E172), raudoksiid, must (E172).

Kuidas Biktarvy välja näeb ja pakendi sisu

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg õhukese polümeerikattega tabletid on roosad kapslikujulised õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „BVY“ ja teisel küljel poolitusjoon.

Tablette tarnitakse pudelis. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Biktarvy't tarnitakse pudelites, igas 30 tabletti, ja pakendites, kus on 3 pudelit, igäühes 30 tabletti. Iga pudel sisaldab silikageelist desikanti, mis tuleb tablettide kaitsmiseks pudelisse jätta. Desikant (silikageel) on eraldi kotikeses või karbis, mida ei tohi alla neelata.

Müügiloa hoidja

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Iirimaa

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid biktegraviir/emtritsitabiin/tenofoviiralafenamiid

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Kui Biktarvy on välja kirjutatud teie lapsele, siis arvestage, et kogu selles infolehes esitatud teave on mõeldud teie lapsele (sellisel juhul lugege palun „teie“ asemel „teie laps“).

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Biktarvy ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Biktarvy võtmist
3. Kuidas Biktarvy't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Biktarvy't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Biktarvy ja milleks seda kasutatakse

Biktarvy sisaldab kolme toimeainet:

- **biktegraviir**, retroviirusvastane ravim, mida teatakse kui integraasi ahela ülekande inhibiitorit (INSTI);
- **emtritsitabiin**, teatud tüüpi retroviirusvastane ravim, mida teatakse kui nukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitorit (NRTI);
- **tenofoviiralafenamiid**, teatud tüüpi retroviirusvastane ravim, mida teatakse kui nukleotiid-pöördtranskriptaasi inhibiitorit (NtRTI).

Biktarvy on kombinatsioonravim, mis on ette nähtud inimese 1. tüüpi immuunpuudulikkuse viiruse (HIV-1) infektsiooni raviks täiskasvanutel, noorukitel ja lastel vanuses 2 aastat ja vanemad, kehakaaluga vähemalt 14 kg.

Biktarvy vähendab HIV-i kogust teie organismis. See parandab teie immuunsüsteemi ja vähendab HIV-infektsiooniga seotud haiguste tekkeriski.

2. Mida on vaja teada enne Biktarvy võtmist

Biktarvy't ei tohi võtta

- **kui olete biktegraviiri, emtritsitabiini, tenofoviiralafenamiidi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.**
- **Kui te võtate hetkel mis tahes järgmist ravimit:**
 - **rifampitsiin**, mida kasutatakse mõne bakteriaalse infektsiooni, sh tuberkuloosi raviks;
 - **naistepuna** (*Hypericum perforatum*), taimne ravim, mida kasutatakse depressiooni ja ärevuse puhul, või seda sisaldavad tooted.

→ Kui mis tahes ülaltoodust puudutab teid, **ärge võtke Biktarvy't ja teatage sellest otsekohe oma arstile.**

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Biktarvy võtmist pidage nõu oma arstiga:

- **Kui teil on maksaprobleemid või anamneesis maksahaigus, sh hepatiit.** Maksahaigusega, sh kroonilise B- või C-hepatiidiga patsiente, keda on ravitud retroviirusvastaste ravimitega, ohustab suurem raskete ja potentsiaalselt letaalsete maksaga seotud tüsistuste tekkerisk. Kui teil on B-hepatiidi infektsioon, valib arst hoolikalt teile kõige paremini sobiva raviskeemi.
- **Kui teil on B-hepatiidi infektsioon.** Pärast Biktarvy võtmise lõpetamist võivad maksaprobleemid ägeneda.
→ Ärge lõpetage Biktarvy võtmist, kui teil on B-hepatiit. Rääkige sellest esmalt oma arstiga. Lisateavet vt lõik 3 „Ärge lõpetage Biktarvy võtmist“.
- **Kui teil on olnud neeruhaigus või kui uuringud on näidanud probleeme neerudega.** Teie arst võib määrata ravi alustamisel ja ravi ajal Biktarvy'ga vereanalüüse, et jälgida teie neerude tööd.

Kui te võtate Biktarvy't

Kui te hakkate Biktarvy't võtma, olge tähelepanelik:

- **mis tahes põletiku- või nakkusemärkide;**
- **liigesevalu, -jäikuse või luuprobleemide suhtes.**

→ **Kui te märkate mõnda neist sümptomitest, teatage sellest otsekohe oma arstile.** Lisateavet vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“.

Esineb võimalus, et teil võivad tekkida neeruprobleemid, kui te võtate Biktarvy't pikka aega (vt „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

See ravim ei ravi HIV-infektsioonist terveks. Biktarvy kasutamise ajal võivad ikkagi tekkida nakkused või teised HIV-infektsiooniga seotud haigused.

Lapsed ja noorukid

Ärge andke seda ravimit lastele ega noorukitele, kes kaaluvad alla 25 kg, vanusest olenemata. Lastele vanuses alates 2 aasta ja üle selle, kes kaaluvad vähemalt 14 kg, aga alla 25 kg, on saadaval Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg õhukese polümeerikattega tabletid. Biktarvy kasutamist lastel vanuses alla 2 aasta ja kehakaaluga alla 14 kg ei ole veel uuritud.

Mõnedel 3 aasta kuni alla 12 aasta vanustel lastel, kellele manustati ühte Biktarvy's sisalduvat toimeainet (tenofoviiralafenamiid), täheldati luumassi kadu. Mõjud luude pikaajalisele tervisele ja edasisele luumurdude tekkimise riskile lastel ei ole teada. Teie arst jälgib vastavalt vajadusele teie lapse luude tervist.

Muud ravimid ja Biktarvy

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Biktarvy võib tekitada koostoimeid teiste ravimitega. See võib muuta Biktarvy või teiste ravimite sisaldust teie veres. See võib peatada teie ravimite asjakohase toimimise või muuta mis tahes kõrvaltoimeid tugevamaks. Mõnedel juhtudel võib arstil tekkida vajadus kohandada teie ravimi annust või kontrollida ravimi sisaldust veres.

Ravimid, mida ei tohi kunagi koos Biktarvy'ga võtta:

- **rifampitsiin**, mida kasutatakse mõne bakteriaalse infektsiooni, sh tuberkuloosi raviks
- **naistepuna** (*Hypericum perforatum*), taimne ravim, mida kasutatakse depressiooni ja ärevuse puhul, või seda sisaldavad tooted.

→ Kui te võtate ükskõik millist neist ravimitest, **ärge võtke Biktarvy't ja teatage sellest otsekohe oma arstile.**

Pidage nõu oma arstiga, kui te võtate järgmisi ravimeid:

- **HIV ja/või B-hepatiidi raviks kasutatavad ravimid**, mis sisaldavad:
 - adefoviirdipivoksiili, atasanaviiri, biktograviiri, emtritsitabiini, lamivudiini, tenofoviiralafenamiidi või tenofoviirdisoproksiili;
- **antibiootikumid bakteriaalsete infektsioonide raviks**, mis sisaldavad:
 - asitromütsiini, klaritromütsiini, rifabutiini või rifapentiini;
- **krambivastased ravimid** epilepsia raviks, mis sisaldavad:
 - karbamasepiin, okskarbasepiin, fenobarbitaal või fenütoiin;
- **immunosuppressandid**, mida kasutatakse teie keha immuunreaktsiooni ohjamiseks pärast transplantatsiooni, mis sisaldavad tsüklosporiini;
- **haavandiravimid**, mis sisaldavad sukralfaati.

→ Teatage oma arstile, kui te võtate ükskõik millist neist ravimitest. Ärge lõpetage ravi ilma arstiga nõu pidamata.

Pidage nõu arsti või apteekriga, kui te võtate järgmisi ravimeid:

- **antatsiide** maohaavandite, kõrvetiste või maohappe tagasivoolu raviks, mis sisaldavad alumiiniumi ja/või magneesiumhüdroksiidi;
- **mineraalseid toidulisandeid** või **vitamiine**, mis sisaldavad magneesiumi või rauda.

→ **Pidage enne Biktarvy võtmist nõu oma arsti või apteekriga**, kui te võtate järgmisi ravimeid.

- **Antatsiidid ja alumiiniumi ja/või magneesiumi sisaldavad toidulisandid:** te peate võtma Biktarvy't vähemalt 2 tundi **enne** antatsiide või toidulisandeid, mis sisaldavad alumiiniumi ja/või magneesiumi, või võtma Biktarvy't koos toiduga vähemalt 2 tundi **hiljem**. Kui aga olete rase, vt „Rasedus ja imetamine“.
- **Raualisandid:** te peate võtma Biktarvy't vähemalt 2 tundi **enne** raualisandeid või võtma neid mis tahes ajal koos toiduga. Kui aga olete rase, vt „Rasedus ja imetamine“.

Rasedus ja imetamine

- Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arsti või apteekriga.
- Õelge kohe oma arstile, kui rasestute, ning küsige antiretroviirusravi potentsiaalse kasu ja riskide kohta endale ja oma lapsele.
- **Antatsiidid ja alumiiniumi ja/või magneesiumi sisaldavad toidulisandid:** raseduse ajal peate võtma Biktarvy't vähemalt 2 tundi **enne** või 6 tundi **pärast** alumiiniumi ja/või magneesiumi sisaldavate antatsiidide, ravimite või toidulisandite võtmist.
- **Kaltsiumi ja/või rauda sisaldavad toidulisandid või ravimid:** raseduse ajal peate võtma Biktarvy't vähemalt 2 tundi **enne** või 6 tundi **pärast** kaltsiumi ja/või rauda sisaldavaid toidulisandeid. Alternatiivselt võite võtta neid mis tahes ajal koos toiduga.

Kui te olete raseduse ajal kasutanud Biktarvy't, võib arst teie lapse arengu jälgimiseks nõuda regulaarsete vereanalüüside ja teiste diagnostiliste analüüside tegemist. Lastel, kelle emad kasutasid raseduse ajal nukleosiidpöördranskriptaasi inhibiitoreid (NRTI-sid), kaalus kaitse HIV eest üles kõrvaltoimete riski.

Ärge toitke last rinnaga Biktarvy ravi ajal. Mõned selles ravimis olevad toimeained erituvad rinnapiima. HIV-positiivsetel naistel ei soovitata last rinnaga toita, sest HIV-nakkus võib lapsele rinnapiimaga edasi kanduda. Kui te imetate või kavatsete imetada, **pidage otsekohe nõu oma arstiga.**

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Biktarvy võib põhjustada peeringlust. Kui teil tekib Biktarvy võtmisel uimasus, ärge juhtige autot, sõitke jalgrattaga ega kasutage masinaid või mehhanisme.

Biktarvy sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Biktarvy't võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Biktarvy tabletid on saadaval kahes tugevuses. Teie arst kirjutab teile välja tabletid, mis vastavad teie vanusele ja kehakaalule.

Soovitatav annus on:

Lapsed vanuses 2 aastat ja vanemad, kehakaaluga vähemalt 25 kg: üks tablett ööpäevas koos toiduga või ilma (üks 50 mg/200 mg/25 mg tablett).

Mõru maitse tõttu on soovitatav tablette mitte närida ega purustada.

Kui teil on raske tabletti tervena alla neelata, võite tabletti poolitada. Võite manustada mõlemad pooled üksteise järel, et oleks manustatud täisannus. Ärge säilitage poolitatud tabletti.

Biktarvy 30 päeva blisterpakend sisaldab nelja 7 tabletiga blisterriba ja ühte 2 tabletiga blisterriba. Et aidata teil arvet pidada ravimi võtmise üle 30 päeva jooksul, on 7 tabletiga blisterribale trükitud nädalapäevad ja 2 tabletiga blisterribale saate vastavad päevad ise kirjutada.

90-päevane mitmikpakend sisaldab kokku kolme 30-päevast pakendit.

→ Pidage nõu arsti või apteekriga, kui te võtate järgmisi ravimeid:

- **antatsiide** maohaavandite, kõrvetiste või maohappe tagasivoolu raviks, mis sisaldavad alumiiniumi ja/või magneesiumhüdroksiidi;
- **mineraalseid toidulisandeid** või **vitamiine**, mis sisaldavad magneesiumi või rauda.

→ Rohkem teavet nende ravimite koos Biktarvy'ga võtmise kohta vt lõik 2.

Kui te saate dialüüsi, siis võtke oma Biktarvy päevane annus pärast dialüüsi lõppu.

Kui te võtate Biktarvy't rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate Biktarvy't rohkem kui on soovitatud annus, võib suurened ravimi kõrvaltoimete tekkerisk (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“).

Pidage kohe nõu oma arstiga või pöörduge nõustamiseks lähimasse erakorralise meditsiini osakonda. Võtke pudel või karp tablettidega endaga kaasa, siis on teil kergem kirjeldada, mida te võtsite.

Kui te unustate Biktarvy't võtta

On tähtis, et te ei jäta ühtegi Biktarvy annust võtmata.

Kui teil jääb annus vahele:

- **kui te märkate seda kuni 18 tunni jooksul** Biktarvy tavapärase võtmise ajast, peate võtma ühe tableti niipea kui võimalik. Seejärel võtke järgmine annus tavalisel ajal.
- **kui te märkate seda pärast 18 või enama tunni möödumist** Biktarvy tavapärase võtmise ajast, ärge võtke vahelejäanud annust. Oodake ja võtke järgmine annus tavalisel ajal.

Kui oksendate vähem kui 1 tunni jooksul pärast Biktarvy võtmist, võtke veel üks tablett. Juhul kui te oksendate rohkem kui 1 tund pärast Biktarvy võtmist, ei ole uue tableti võtmine enne järgmise ettenähtud tableti võtmist vajalik.

Ärge lõpetage Biktarvy võtmist

Ärge lõpetage Biktarvy võtmist ilma oma arstiga nõu pidamata. Biktarvy võtmise lõpetamine võib tõsiselt kahjustada teie edasist ravivastust. Kui Biktarvy võtmine on mis tahes põhjusel lõpetatud, pidage nõu oma arstiga enne, kui taas alustate Biktarvy tablettide võtmist.

Kui teie Biktarvy varud hakkavad lõppema, muretsgege lisa arsti või apteekri käest. See on väga oluline, sest viiruse levik võib kiireneeda isegi siis, kui ravimi võtmine peatub lühikeseks ajaks. Haiguse edasine ravimine võib muutuda raskemaks.

Kui teil on nii HIV-infektsioon kui ka B-hepatiit, on eriti oluline mitte lõpetada Biktarvy ravi ilma arstiga esmalt nõu pidamata. Te võite vajada vereanalüüsi mitme kuu jooksul pärast ravi lõpetamist. Mõnel kaugelarenenud maksahaiguse või tsirroosiga patsiendil ei ole ravi soovitatav, sest see võib põhjustada hepatiidi ägenemist, mis võib olla eluohtlik.

→ **Teatage oma arstile otsekohe** uutest või ebataavalistest sümptomitest, mida märkate pärast ravi lõpetamist, eriti juhul, kui tegemist on sümptomitega, mida te seostate B-hepatiidi infektsiooniga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Võimalikud kõrvaltoimed, millest teavitage kohe oma arsti.

- **Mis tahes põletiku- või nakkusemärgid.** Mõnedel kaugelarenenud HIV-infektsiooniga (AIDS) ja varasemate oportunistlike infektsioonidega (nõrga immuunsüsteemiga inimestel esinevad infektsioonid) patsientidel võivad eelmistest nakkustest pärinevad põletikumärgid ja sümptomid ilmned lühikest aega pärast HIV-ravi alustamist. Arvatakse, et need sümptomid tulenevad organismi immuunvastuse paranemisest, mis võimaldab organismil võidelda infektsioonidega, mis võisid eksisteerida nähtavate sümptomiteta.
- Pärast HIV-infektsiooni ravimite tarvitamise alustamist võivad tekkida **autoimmuunhaigused** (immuunsüsteem ründab keha terveid kudesid). Autoimmuunhaigused võivad ilmned mitmeid kuid pärast ravi alustamist. Olge tähelepanelik mis tahes nakkusesümptomite või muude sümptomite osas nagu:
 - lihasnõrkus,
 - nõrkus, mis algab kätest ja jalgadest ning liigub kehatüve suunas,
 - südamepekslemine, värinad või hüperaktiivsus.

→ **Kui te märkate ükskõik millist neist sümptomitest või ükskõik millist põletiku- või nakkuse märki, pöörduge oma arsti poole.**

Sageli esinevad kõrvaltoimed

(võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- depressioon
- ebaharilikud unenäod
- peavalu
- pearinglus
- kõhulahtisus
- iiveldus
- väsimus

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed

(võivad esineda kuni 1-l inimesel 100-st)

- aneemia
- oksendamine
- kõhuvalu
- seedehäired, mis avalduvad söömisele järgneva ebamugavustundena (*dyspepsia*)
- soolegaasid (*puhitus*)
- näo, huulte, keele või kõri paistetus (*angioödeem*)
- sügelus (*pruritus*)
- lööve
- nõgestõbi (*urtikaaria*)
- liigesevalu (*artralgia*)
- suitsidaalsed mõtted ja enesetapukatse (eeskätt patsentidel, kellel on varem esinenud depressiooni või vaimse tervise probleeme)
- ärevus
- unehäired

Vereanalüüsid võivad lisaks näidata:

- bilirubiini ja/või seerumi kreatiniini nimeliste ainete kõrge taset veres.

Harva esinevad kõrvaltoimed

(võivad esineda kuni 1-l inimesel 1000-st)

- Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS) on raske eluohtlik seisund, mis algab tavaliselt gripilaadsete haigusnähtudega. Mõne päeva pärast ilmnevad muud haigusnähud, sealhulgas:
 - valulik punane või lilla nahk, mis näeb välja põlenud ja koorub;
 - villid nahal, suus, ninas ja suguelunditel;
 - punased, valulikud, vesised silmad.

→ Kui teil esineb ükskõik milline neist haigusnähtudest, lõpetage ravimi võtmine kohe ja rääkige sellest viivitamatult oma arstile.

→ Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks, pidage nõu oma arstiga.

Teised HIV-raviga kaasneda võivad kõrvaltoimed

Järgmiste kõrvaltoimete sagedus on teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

- **Luuprobleemid.** Mõnel kombineeritud retroviirusvastast ravimit, nt Biktarvy't saaval patsiendil võib välja kujuneda luuhaigus nimega *osteonekroos* (luukoe surm, mille põhjuseks on luu verevarustuse puudulikkus). Paljude muude tegurite hulgas võivad haiguse arenemise riskifaktoriteks olla seda tüüpi ravimi pikaajaline võtmine, kortikosteroidide kasutamine, alkoholi tarvitamine, väga nõrk immuunsüsteem ja ülekaal. Osteonekroosi tunnused on:
 - liigesejäikus;
 - tuikamine ja valu (eriti puusa-, põlve- ja õlapiirkonnas);
 - liikumiseraskus.

→ Kui te märkate ükskõik millist neist sümptomitest, pöörduge oma arsti poole.

HIV-ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. See on osaliselt seotud tervise ja eluviisi taastumisega ning vere lipiididesisalduse muutusi põhjustavad mõnikord HIV ravimid ise. Arst uurib teid nende muutuste suhtes.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Biktarvy't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil ja pudelil või blisterribadel pärast "Kõlblik kuni". Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Pudel

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult. Hoida pudel tihedalt suletuna. Ärge kasutage, kui pudelisuul olev kate on katki või puudub.

Blister

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult. Ärge kasutage, kui blistri fooliumkate on katki või augustatud.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Biktarvy sisaldab

Toimeained on biktegraviir, emtritsitabiin ja tenofoviiralafenamiid. Üks Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg tablett sisaldab naatriumbiktegraviiri, mis vastab 50 mg biktegraviirile, 200 mg emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidfumaraati, mis vastab 25 mg tenofoviiralafenamiidile.

Teised koostisosad on

Tableti sisu:

mikrokristalliline tselluloos (E460), naatriumkroskarmelloos (E468), magneesiumstearaat (E470b).

Tableti õhuke polümeerikate:

Polüvinüülalkohol (E203), titaandioksiid (E171), makrogool (E1521), talk (E553b), raudoksiid, punane (E172), raudoksiid, must (E172).

Kuidas Biktarvy välja näeb ja pakendi sisu

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid on roosad kapslikujulised õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „GSI“ ja teisel küljel „9883“.

Tablette tarnitakse kas pudelis või blisterpakendis. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Pudel

Biktarvy't tarnitakse pudelites, igas 30 tabletti, ja pakendites, kus on 3 pudelit, igaühes 30 tabletti. Iga pudel sisaldab silikageelist desikanti, mis tuleb tablettide kaitsmiseks pudelisse jätta. Desikant (silikageel) on eraldi kotikeses või karbis, mida ei tohi alla neelata.

Blister

Biktarvy't tarnitakse samuti blisterpakendites, igas 30 tabletti, ja mitmikpakendites, kus on 3 karpi, igaühes 30 tabletti. Iga karp sisaldab 4 blisterriba, milles on 7 tabletti, ja 1 blisterriba, milles on 2 tabletti. Iga blisterüvend sisaldab kuivatusainet, mida ei tohi eemaldada ega alla neelata.

Müügiloa hoidja

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Iirimaa

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Gilead Sciences

Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

Hrvatska

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ireland

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 214 825 999

Ísland

Gilead Sciences Sweden AB

Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Italia

Gilead Sciences S.r.l.

Tel: + 39 02 439201

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.

Τηλ: + 30 (0) 210 8930 100

Latvija

Gilead Sciences Ireland UC

Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

Portugal

Gilead Sciences, Lda.

Tel: + 351 (0) 21 7928790

România

Gilead Sciences (GSR) S.R.L

Tel: + 40 31 631 18 00

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.

Tel: + 421 (0) 232 121 210

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB

Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB

Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Infoleht on viimati uuendatudTäpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.