

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Biktarvy 30 mg / 120 mg / 15 mg kalvopäällysteiset tabletit
Biktarvy 50 mg / 200 mg / 25 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Biktarvy 30 mg / 120 mg / 15 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää biktegraviirinatriumia määrän, joka vastaa 30 mg:aa biktegraviiria, 120 mg emtrisitabiinia ja tenofoviirialafenamidifumaraattia määrän, joka vastaa 15 mg:aa tenofoviirialafenamidia.

Biktarvy 50 mg / 200 mg / 25 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää biktegraviirinatriumia määrän, joka vastaa 50 mg:aa biktegraviiria, 200 mg emtrisitabiinia ja tenofoviirialafenamidifumaraattia määrän, joka vastaa 25 mg:aa tenofoviirialafenamidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

Biktarvy 30 mg / 120 mg / 15 mg kalvopäällysteiset tabletit

Vaaleanpunainen, kapselin muotoinen kalvopäällysteinen tabletti, jossa on toisella puolella merkintä ”BVY” ja toisella puolella jakouurre. Tabletti on kooltaan noin 14 mm x 6 mm. Jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä tabletin jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

Biktarvy 50 mg / 200 mg / 25 mg kalvopäällysteiset tabletit

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

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Biktarvy on tarkoitettu ihmisen tyypin 1 immuunikatoviruksen (HIV-1) aiheuttaman infektion hoitoon aikuisilla ja vähintään 2 vuoden ikäisillä ja vähintään 14 kg painavilla pediatriasilla potilailla silloin, kun ei ole olemassa olevaa tai aikaisempaa näyttöä viruksen resistenssistä integraasin estäjien luokalle, emtrisitabiinille tai tenofoviirille (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon saa aloittaa HIV-infektion hoitoon perehtynyt lääkäri.

Annostus

Vähintään 2 vuoden ikäiset ja vähintään 14 kg – alle 25 kg painavat pediatriset potilaat
Yksi 30 mg / 120 mg / 15 mg tabletti kerran vuorokaudessa.

Aikuiset ja vähintään 25 kg painavat pediatriset potilaat
Yksi 50 mg / 200 mg / 25 mg tabletti kerran vuorokaudessa.

Unohtuneet annokset

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

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

Erityisryhmät

Iäkkäät

Biktarvy-valmisteen annosta ei tarvitse muuttaa vähintään 65-vuotiailla potilailla (ks. kohdat 4.8 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

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

Munuaisten vajaatoiminta

Biktarvy-valmisteen annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joiden paino on ≥ 35 kg ja arvioitu kreatiniinin poistuma (CrCl) ≥ 30 ml/min.

Biktarvy-valmisteen annosta ei tarvitse muuttaa aikuisilla potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus (arvioitu kreatiniinin poistuma < 15 ml/min) ja jotka saavat pitkäaikaista hemodialyysihoitoa. Biktarvy-hoitoa on kuitenkin yleensä vältettävä tällaisilla potilailla, ja sitä on käytettävä vain, jos mahdollisten hyötyjen katsotaan olevan mahdollisia riskejä suuremmat (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Hemodialyysihoitopäivinä Biktarvy annetaan hemodialyysihoidon jälkeen.

Biktarvy-hoidon aloittamista potilaille, joiden arvioitu kreatiniinin poistuma on joko ≥ 15 ml/min ja < 30 ml/min, tai < 15 ml/min ja jotka eivät saa pitkäaikaista hemodialyysihoitoa, on vältettävä, koska Biktarvy-valmisteen turvallisuutta näiden potilasryhmien hoidossa ei ole varmistettu (ks. kohta 5.2).

Tietoja ei ole saatavilla annossuosituksen antamiseksi potilaille, jotka painavat < 35 kg ja joilla on munuaisten vajaatoiminta, eikä alle 18 vuoden ikäisille pediatrisille potilaille, joilla on loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta.

Pediatriset potilaat

Biktarvy-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 2 vuoden ikäisten tai alle 14 kg painavien lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta.

Biktarvy-tabletit voidaan ottaa aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan (ks. kohta 5.2).

Kitkerän maun vuoksi kalvopäällysteisiä tabletteja ei ole suositeltavaa pureskella eikä murskata. Jos potilas ei pysty nielemään tablettia kokonaisena, tabletti voidaan jakaa kahtia ja molemmat puolikkaat voidaan ottaa peräkkäin varmistaen, että koko annos otetaan välittömästi.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

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

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

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

Maksasairaus

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

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

Paino ja metaboliset parametrit

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

Mitokondrioiden toimintahäiriö *in utero* -altistuksen jälkeen

Nukleos(t)idianalogit voivat vaikuttaa mitokondrioiden toimintaan eriasteisesti, mikä on havaittavissa selvimminkin käytettäessä stavudiinia, didanosinia ja tsidovudiinia. HIV-negatiivisilla pikkulapsilla, jotka ovat altistuneet nukleosidianalogeille *in utero* ja/tai synnytyksen jälkeen, on raportoitu

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

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

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

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

Opportunistiset infektiot

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

Osteonekroosi

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

Nefrotoksisuus

Tenofoviirialafenamidia sisältävien valmisteiden käytön yhteydessä on myyntiluvan myöntämisen jälkeen ilmoitettu munuaisten vajaatoiminnan tapauksia, mukaan lukien akuutti munuaisten vajaatoiminta ja proksimaalinen tubulopatia. Nefrotoksisuuden mahdollista riskiä, joka johtuu tenofoviirialafenamidin antamisesta aiheutuvasta kroonisesta altistuksesta tenofoviirin pienille määrille, ei voida sulkea pois (ks. kohta 5.3).

On suositeltavaa, että kaikkien potilaiden munuaisten toiminta arvioidaan ennen Biktarvy-hoitoa tai hoitoa aloitettaessa ja että kaikkien potilaiden munuaisten toimintaa myös seurataan hoidon aikana klinisen tarpeen mukaan. Jos potilaan munuaisten toiminta heikkenee kliinisesti merkittävästi tai ilmenee proksimaalisen tubulopatian merkkejä, Biktarvy-hoidon lopettamista on harkittava.

Potilaat, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus ja jotka saavat pitkäaikaista hemodialyysihoitoa

Aikuisilla, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus (arvioitu CrCl < 15 ml/min) ja jotka saavat pitkäaikaista hemodialyysihoitoa, on yleensä vältettävä Biktarvy-hoitoa, mutta sitä voidaan antaa, jos

mahdolliset hyödyt ovat mahdollisia riskejä suuremmat (ks. kohta 4.2). Tutkimuksessa, jossa emtrisitabiiniin ja tenofoviirialafenamidin yhdistelmää annettiin yhdessä elvitegraviiriin ja kobisistaatin yhdistelmän kanssa kiinteäannoksena yhdistelmätablettina (E/C/F/TAF) HIV-1-infektiota sairastaville aikuisille, joilla oli loppuvaiheen munuaissairaus (arvioitu CrCl < 15 ml/min) ja jotka saivat pitkäaikaista hemodialyysihoitoa, teho säilyi 96 viikon ajan, mutta emtrisitabiinialtistus oli merkittävästi suurempi kuin potilailla, joilla munuaisten toiminta oli normaalia. Teho säilyi myös tutkimuksen jatkovaiheessa, jossa 10 potilasta vaihtoi Biktarvy-hoitoon 48 viikon ajaksi. Vaikka uusia haittavaikutuksia ei todettu, suurentuneen emtrisitabiinialtistuksen vaikutuksista ei ole edelleenkaan varmaa tietoa (ks. kohdat 4.8 ja 5.2).

Muiden lääkevalmisteiden tai lisäravinteiden samanaikainen käyttö

Biktarvy-valmistetta ei pidä käyttää samanaikaisesti tyhjään mahaan sellaisten antasidien, suun kautta otettavien lääkkeiden tai lisäravinteiden kanssa, jotka sisältävät magnesiumia, alumiinia tai rautaa. Biktarvy on otettava vähintään 2 tuntia ennen magnesiumia ja/tai alumiinia sisältäviä antasideja, suun kautta otettavia lääkkeitä tai lisäravinteita tai aterian yhteydessä 2 tuntia magnesiumia ja/tai alumiinia sisältävien antasidien, suun kautta otettavien lääkkeiden tai lisäravinteiden ottamisen jälkeen. Biktarvy on otettava vähintään 2 tuntia ennen rautalisiä tai aterian yhteydessä milloin tahansa (ks. kohta 4.5).

Jos raskaana oleva potilas käyttää valmisteiden kanssa samanaikaisesti antasideja, suun kautta otettavia lääkkeitä tai lisäravinteita, jotka sisältävät polyvalentteja kationeja, antoajankohdan muuttamista suositellaan (ks. kohta 4.5).

Seuraavia lääkeaineita ei suositella käytettäväksi samanaikaisesti Biktarvy-valmisteiden kanssa: atatsanaviiri, karbamatsiini, siklosporiini (laskimonsisäisesti tai suun kautta), okskarbatsiini, fenobarbitaali, fenytoliini, rifabutiini, rifapentiini ja sukralfaatti.

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

Pediatriset potilaat

3 – < 12-vuotiailla potilailla, jotka ovat saaneet tenofoviirialafenamidia sisältäviä valmisteita 48 viikon ajan, on raportoitu luun mineraalitiheyden (BMD) pienentymistä ($\geq 4\%$) selkärangassa ja koko kehossa lukuun ottamatta päätä (*total-body-less-head*, TBLH) (ks. kohta 4.8). Luun mineraalitiheyden muutosten pitkäaikaisvaikutuksista kasvaviin luihin, murtumariski mukaan lukien, ei ole varmuutta. Asianmukaista hoidonajan seuranta koskevaan päätöksentekoon suositellaan moniammatillista lähestymistapaa.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain aikuisilla.

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

Biktegraviiri

Biktegraviiri on CYP3A:n ja UGT1A1:n substraatti. Biktegraviiriin samanaikainen käyttö sekä CYP3A- että UGT1A1-entsyymien toimintaa voimakkaasti indusoivien lääkevalmisteiden, kuten rifampisiinin tai makikuisman, kanssa saattaa pienentää merkittävästi biktegraviiriin pitoisuuksia

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

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

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

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

Emtrisitabiini

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

Tenofoviirialafenamidi

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

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

Muut yhteisvaikutukset

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

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

Lääkevalmiste terapia-alueen / mahdollisen yhteisvaikutusmekanismin mukaan luokiteltuna	Vaikutukset lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	Biktarvy-valmisteen kanssa samanaikaista käyttöä koskeva suositus
ROHDOSVALMISTEET		
Mäkikuisma (<i>Hypericum perforatum</i>) (CYP3A:n, UGT1A1:n ja P-gp:n induktio)	Yhteisvaikutuksia Biktarvy-valmisteen minkään aineosan kanssa ei ole tutkittu. Samanaikainen käyttö saattaa pienentää biktegraviirin ja tenofoviirialafenamidin pitoisuuksia plasmassa.	Samanaikainen käyttö mäkikuisman kanssa on vasta-aiheista, mikä johtuu mäkikuisman vaikutuksesta Biktarvy-valmisteen biktegraviiriaineosaan.
INFEKTIOLÄÄKKEET		
Mykobakteerilääkkeet		
Rifampisiini (600 mg kerran vuorokaudessa), biktegraviiri ¹ (CYP3A:n, UGT1A1:n ja P-gp:n induktio)	Biktegraviiri: AUC: ↓ 75 % C _{max} : ↓ 28 % Yhteisvaikutuksia tenofoviirialafenamidin kanssa ei ole tutkittu. Rifampisiinin samanaikainen käyttö saattaa pienentää tenofoviirialafenamidin pitoisuuksia plasmassa.	Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista, mikä johtuu rifampisiinin vaikutuksesta Biktarvy-valmisteen biktegraviiriaineosaan.
Rifabutiini (300 mg kerran vuorokaudessa), biktegraviiri ¹ (CYP3A:n ja P-gp:n induktio)	Biktegraviiri: AUC: ↓ 38 % C _{min} : ↓ 56 % C _{max} : ↓ 20 % Yhteisvaikutuksia tenofoviirialafenamidin kanssa ei ole tutkittu. Rifabutiinin samanaikainen käyttö saattaa pienentää tenofoviirialafenamidin pitoisuuksia plasmassa.	Samanaikaista käyttöä ei suositella tenofoviirialafenamidin pitoisuuksien odotettavissa olevan pienenemisen takia.
Rifapentiini (CYP3A:n ja P-gp:n induktio)	Yhteisvaikutuksia Biktarvy-valmisteen minkään aineosan kanssa ei ole tutkittu. Rifapentiinin samanaikainen käyttö saattaa pienentää biktegraviirin ja tenofoviirialafenamidin pitoisuuksia plasmassa.	Samanaikaista käyttöä ei suositella.
HIV-1-viruslääkkeet		
Atatsanaviiri (300 mg kerran vuorokaudessa), kobisistaatti (150 mg kerran vuorokaudessa), biktegraviiri ¹ (CYP3A:n, UGT1A1:n ja P-gp:n/BCRP:n estäminen)	Biktegraviiri: AUC: ↑ 306 % C _{max} : ↔	Samanaikaista käyttöä ei suositella.
Atatsanaviiri (400 mg kerran vuorokaudessa), biktegraviiri ¹ (CYP3A:n ja UGT1A1:n estäminen)	Biktegraviiri: AUC: ↑ 315 % C _{max} : ↔	

Lääkevalmiste terapia-alueen / mahdollisen yhteisvaikutusmekanismin mukaan luokiteltuna	Vaikutukset lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	Biktarvy-valmisteen kanssa samanaikaista käyttöä koskeva suositus
Hepatiitti C -viruslääkkeet		
Ledipasviiri/sofosbuviiri (90 mg / 400 mg kerran vuorokaudessa), biktegraviiri/emtrisitabiini/tenofoviirialafenamidi ²	Biktegraviiri AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Emtrisitabiini: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofoviirialafenamidi: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Ledipasviiri: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Sofosbuviiri: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Sofosbuviirin metaboliitti GS-331007: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Samanaikainen käyttö ei edellytä annoksen muuttamista.

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

Lääkevalmiste terapia-alueen / mahdollisen yhteisvaikutusmekanismin mukaan luokiteltuna	Vaikutukset lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	Biktarvy-valmisteen kanssa samanaikaista käyttöä koskeva suositus
KOURISTUSLÄÄKKEET		
Karbamatsepiini (titrattu annoksesta 100 mg annokseen 300 mg kaksi kertaa vuorokaudessa), emtritsitabiini/tenofoviirialafenamidi ⁴ (CYP3A:n, UGT1A1:n ja P-gp:n induktio)	Tenofoviirialafenamidi: AUC: ↓ 54 % C _{max} : ↓ 57 % Yhteisvaikutuksia biktegraviirin kanssa ei ole tutkittu. Karbamatsepiinin samanaikainen käyttö saattaa pienentää biktegraviirin pitoisuuksia plasmassa.	Samanaikaista käyttöä ei suositella.
Okskarbatsepiini Fenobarbitaali Fenytoiini (CYP3A:n, UGT1A1:n ja P-gp:n induktio)	Yhteisvaikutuksia Biktarvy-valmisteen minkään aineosan kanssa ei ole tutkittu. Okskarbatsepiinin, fenobarbitaalin tai fenytoiinin samanaikainen käyttö saattaa pienentää biktegraviirin ja tenofoviirialafenamidin pitoisuuksia plasmassa.	Samanaikaista käyttöä ei suositella.
ANTASIDIT, LISÄRAVINTEET JA PUSKUROIDUT LÄÄKKEET		
Magnesiumia tai alumiinia sisältävä antasidisuspensio (20 ml:n kerta-annos ⁵), biktegraviiri (kelaatio polyvalenttien kationien kanssa)	Biktegraviiri (antasidisuspensio 2 tuntia aikaisemmin tyhjään mahaan): AUC: ↓ 52 % C _{max} : ↓ 58 % Biktegraviiri (antasidisuspensio 2 tunnin jälkeen tyhjään mahaan): AUC: ↔ C _{max} : ↔ Biktegraviiri (samanaikainen antaminen tyhjään mahaan): AUC: ↓ 79 % C _{max} : ↓ 80 % Biktegraviiri (samanaikainen antaminen aterian yhteydessä): AUC: ↓ 47 % C _{max} : ↓ 49 %	<i>Potilaat, jotka eivät ole raskaana:</i> Biktarvy-valmistetta ei pidä ottaa samanaikaisesti magnesiumia ja/tai alumiinia sisältävien antasidien tai lisäravinteiden kanssa biktegraviiraltistuksen odotettavissa olevan merkittävän pienenemisen vuoksi (ks. kohta 4.4). Biktarvy on otettava vähintään 2 tuntia ennen magnesiumia ja/tai alumiinia sisältäviä antasideja tai lisäravinteita tai aterian yhteydessä 2 tuntia magnesiumia ja/tai alumiinia sisältävien antasidien jälkeen. <i>Raskaana olevat potilaat:</i> Biktarvy on otettava vähintään 2 tuntia ennen alumiinia ja/tai magnesiumia sisältäviä antasideja tai lisäravinteita tai vähintään 6 tuntia näiden jälkeen, joko aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan.

Lääkevalmiste terapia-alueen / mahdollisen yhteisvaikutusmekanismin mukaan luokiteltuna	Vaikutukset lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	Biktarvy-valmisteen kanssa samanaikaista käyttöä koskeva suositus
Ferrofumaraatti (324 mg:n kerta-annos), biktegraviiri (kelaatio polyvalenttien kationien kanssa)	Biktegraviiri (samanaikainen antaminen tyhjään mahaan): AUC: ↓ 63 % C _{max} : ↓ 71 % Biktegraviiri (samanaikainen antaminen aterian yhteydessä): AUC: ↔ C _{max} : ↓ 25 %	<i>Potilaat, jotka eivät ole raskaana:</i> Biktarvy on otettava vähintään 2 tuntia ennen rautaa sisältäviä, suun kautta otettavia lääkkeitä tai lisäravinteita tai aterian yhteydessä milloin tahansa. <i>Raskaana olevat potilaat:</i> Biktarvy on otettava vähintään 2 tuntia ennen rautaa sisältäviä, suun kautta otettavia lääkkeitä tai lisäravinteita tai vähintään 6 tuntia näiden jälkeen. Vaihtoehtoisesti Biktarvy ja rautaa sisältävät, suun kautta otettavat lääkkeet tai lisäravinteet voidaan ottaa aterian yhteydessä milloin tahansa.
Kalsiumkarbonaatti (1 200 mg:n kerta-annos), biktegraviiri (kelaatio polyvalenttien kationien kanssa)	Biktegraviiri (samanaikainen antaminen tyhjään mahaan): AUC: ↓ 33 % C _{max} : ↓ 42 % Biktegraviiri (samanaikainen antaminen aterian yhteydessä): AUC: ↔ C _{max} : ↔	<i>Potilaat, jotka eivät ole raskaana:</i> Biktarvy-valmistetta ja kalsiumia sisältäviä suun kautta otettavia lääkkeitä tai lisäravinteita voidaan ottaa samanaikaisesti joko aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan. <i>Raskaana olevat potilaat:</i> Biktarvy on otettava vähintään 2 tuntia ennen kalsiumia sisältäviä, suun kautta otettavia lääkkeitä tai lisäravinteita tai vähintään 6 tuntia näiden jälkeen. Vaihtoehtoisesti Biktarvy ja kalsiumia sisältävät, suun kautta otettavat lääkkeet tai lisäravinteet voidaan ottaa aterian yhteydessä milloin tahansa.
Sukralfaatti (kelaatio polyvalenttien kationien kanssa)	Yhteisvaikutuksia Biktarvy-valmisteen minkään aineosan kanssa ei ole tutkittu. Samanaikainen käyttö saattaa pienentää biktegraviirin pitoisuuksia plasmassa.	Samanaikaista käyttöä ei suositella.
MASENNUSLÄÄKKEET		
Sertraliini (50 mg:n kerta-annos), tenofoviirialafenamidi ⁶	Tenofoviirialafenamidi: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Sertraliini: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Biktegraviirilla ja emtrisitabiinilla ei odoteta olevan yhteisvaikutuksia.	Samanaikainen käyttö ei edellytä annoksen muuttamista.

Lääkevalmiste terapia-alueen / mahdollisen yhteisvaikutusmekanismin mukaan luokiteltuna	Vaikutukset lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	Biktarvy-valmisteen kanssa samanaikaista käyttöä koskeva suositus
IMMUNOSUPPRESSANTIT		
Siklosporiini (laskimoon tai suun kautta) (P-gp:n estäminen)	Yhteisvaikutuksia Biktarvy-valmisteen minkään aineosan kanssa ei ole tutkittu. Siklosporiinin samanaikaisen käytön (laskimoon tai suun kautta) odotetaan suurentavan sekä biktegraviirin että tenofoviiralafenamidin pitoisuuksia plasmassa.	Siklosporiinin samanaikaista käyttöä (laskimoon tai suun kautta) ei suositella. Jos tätä yhdistelmää on käytettävä, suositellaan kliinistä ja biologista, erityisesti munuaisten toiminnan, seurantaa.
ORAAISET DIABETESLÄÄKKEET		
Metformiini (500 mg kaksi kertaa vuorokaudessa), biktegraviiri/emtrisitabiini/ tenofoviiralafenamidi (OCT2:n ja MATE1:n estäminen)	Metformiini: AUC: ↑ 39 % C _{min} : ↑ 36 % C _{max} : ↔	Samanaikainen käyttö ei edellytä annoksen muuttamista potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaali. Potilailla, joilla oli lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, on harkittava huolellista seurantaa biktegraviirin ja metformiinin samanaikaista käyttöä aloitettaessa. Tähän on syynä näiden potilaiden suurentunut maitohappoasidoosin riski. Metformiinin annoksen muuttamista on harkittava tarvittaessa.
EHKÄISYTABLETIT		
Norgestimaatti (0,180/0,215/0,250 mg kerran vuorokaudessa) / etinyyliestradioli (0,025 mg kerran vuorokaudessa), biktegraviiri ¹	Norelgestromiini: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Norgestreeli: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Etinyyliestradioli: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Samanaikainen käyttö ei edellytä annoksen muuttamista.
Norgestimaatti (0,180/0,215/0,250 mg kerran vuorokaudessa), etinyyliestradioli (0,025 mg kerran vuorokaudessa), emtrisitabiini/ tenofoviiralafenamidi ⁴		

Lääkevalmiste terapia-alueen / mahdollisen yhteisvaikutusmekanismin mukaan luokiteltuna	Vaikutukset lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	Biktarvy-valmisteen kanssa samanaikaista käyttöä koskeva suositus
SEDATIIVIT/UNILÄÄKKEET		
Midatsolaami (2 mg, suun kautta otettava siirappi, kerta-annos, biktegraviiri/emtrisitabiini/tenofoviirialafenamidi	Midatsolaami: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Samanaikainen käyttö ei edellytä annoksen muuttamista.

- 1 Tämä tutkimus tehtiin käyttämällä biktegraviirin 75 mg:n kerta-annosta.
- 2 Tämä tutkimus tehtiin käyttämällä biktegraviirin, emtrisitabiinin ja tenofoviirialafenamidin yhdistelmää annostuksella 75/200/25 mg kerran vuorokaudessa.
- 3 Tutkimuksessa annettiin myös 100 mg voksilapreviiria, jotta saatiin aikaan HCV-infektiota sairastavilla potilailla odotettu voksilapreviirialtistus.
- 4 Tämä tutkimus tehtiin käyttämällä emtrisitabiinin ja tenofoviirialafenamidin yhdistelmää annostuksella 200/25 mg kerran vuorokaudessa.
- 5 Erittäin voimakas antasidi sisälsi 80 mg alumiinihydroksidia, 80 mg magnesiumhydroksidia ja 8 mg simetikonaa millilitrassa.
- 6 Tämä tutkimus tehtiin käyttämällä elvitegraviirin, kobisistaatin, emtrisitabiinin ja tenofoviirialafenamidin yhdistelmää annostuksella 150/150/200/10 mg kerran vuorokaudessa.

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Laajat tiedot (yli 1 000 altistustapauksesta) emtrisitabiinin ja tenofoviirialafenamidin käytöstä raskaana olevien naisten hoidossa eivät kuitenkaan viittaa epämuodostumia aiheuttavaan tai fetaaliseen/neonataaliseen toksisuuteen. Kohtalaisen laajat tiedot (300 – 1 000 raskaudesta) eivät viittaa siihen, että biktegraviiri aiheuttaisi epämuodostumiin johtavaa tai fetaalista/neonataalista toksisuutta.

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

Biktarvy-valmistetta saavilla raskaana olevilla naisilla tehdyssä tutkimuksessa biktegraviiri-, emtrisitabiini- ja tenofoviirialafenamidialtistus oli pienempi raskauden aikana (ks. kohta 5.2).

Näin ollen Biktarvy-valmistetta voidaan käyttää raskauden aikana, jos hoidosta koituvat hyödyt ovat suuremmat kuin mahdolliset sikiölle aiheutuvat riskit. Lisäksi virustaakkaa on seurattava erityisen tarkasti vakiintuneiden hoitosuositusten mukaisesti.

Imetys

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

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

On suositeltavaa, etteivät HIV-tartunnan saaneet naiset imetä lapsiaan, jotta vältettäisiin HIV:n tarttuminen lapseen.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Biktarvy-valmisteella saattaa olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaille on kerrottava, että Biktarvy-valmisteen vaikuttavia aineita saaneilla potilailla on raportoitu huimausta (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa aiemmin hoitamattomille potilaille annettiin Biktarvy-valmistetta, useimmin raportoituja haittavaikutuksia kaksoissokkoutetussa vaiheessa (viikko 144) olivat päänsärky (5 %), ripuli (5 %) ja pahoinvointi (4 %).

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutusten arviointi perustuu turvallisuustietoihin kaikista vaiheen 2 ja 3 tutkimuksista, joissa tutkittiin Biktarvy-valmistetta, sekä myyntiluvan myöntämisen jälkeiseen käyttöön. Haittavaikutukset on lueteltu taulukossa 2 elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan. Esiintymistiheys on määritelty seuraavasti: yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) ja harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$).

Taulukko 2: Haittavaikutustaulukko¹

Esiintyvyys	Haittavaikutus
<i>Veri ja imukudos</i>	
Melko harvinainen:	anemia ²
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	
Yleinen:	masennus, epänormaalit unet
Melko harvinainen:	itsemurha-ajatukset, itsemurhayritys (etenkin potilailla, joilla on aiemmin ollut masennus tai psyykkinen sairaus), ahdistuneisuus, unihäiriöt
<i>Hermosto</i>	
Yleinen:	päänsärky, huimaus
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	
Yleinen:	ripuli, pahoinvointi
Melko harvinainen:	oksentelu, vatsakipu, dyspepsia, ilmavaivat
<i>Maksa ja sappi</i>	
Melko harvinainen:	hyperbilirubinemia
<i>Iho ja ihonalainen kudos</i>	
Melko harvinainen:	angioedeema ^{3,4} , ihottuma, kutina, urtikaria ⁴
Harvinainen:	Stevens–Johnsonin oireyhtymä ⁵
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	
Melko harvinainen:	nivelkipu
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	
Yleinen:	uupumus

1 Kaikki haittavaikutukset angioedeemaa, anemiaa, urtikariaa ja Stevens–Johnsonin oireyhtymää lukuun ottamatta (ks. alaviitteet 2–5) todettiin kliinisissä Biktarvy-tutkimuksissa. Esiintymistiheydet saatiin aiemmin hoitamattomilla potilailla tehtyjen vaiheen 3 kliinisten Biktarvy-tutkimusten (GS-US-380-1489 ja GS-US-380-1490) kaksoissokkoutetusta vaiheesta (viikko 144).

- 2 Tätä haittavaikutusta ei havaittu emtrisitabiinin ja tenofoviirialafenamidin yhdistelmää sisältävillä valmisteilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa, vaan se todettiin emtrisitabiinilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa tai myyntiluvan myöntämisen jälkeen, kun emtrisitabiinia käytettiin muiden antiretroviraalisten lääkkeiden kanssa.
- 3 Tämä haittavaikutus todettiin emtrisitabiinia sisältäviä valmisteita koskevassa seurannassa myyntiluvan myöntämisen jälkeen.
- 4 Tämä haittavaikutus todettiin tenofoviirialafenamidia sisältäviä valmisteita koskevassa seurannassa myyntiluvan myöntämisen jälkeen.
- 5 Tämä haittavaikutus todettiin Biktarvy-valmistetta koskevassa seurannassa myyntiluvan myöntämisen jälkeen. Esiintymistiheys on laskettu kaavalla $3/X$, jossa X on kliinisissä tutkimuksissa Biktarvy-valmistetta saaneiden tutkittavien kumulatiivinen lukumäärä ($N = 3\,963$).

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Metaboliset parametrit

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

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

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

Osteonekroosi

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

Seerumin kreatiniiniarvojen muutokset

Biktegraviirin on osoitettu suurentavan seerumin kreatiniiniarvoa estämällä kreatiniinin tubulaarista eritystä. Näitä muutoksia ei kuitenkaan pidetä kliinisesti merkittävinä, koska ne eivät vaikuta glomerulusten suodatusnopeuteen. Seerumin kreatiniiniarvot suurenevät hoitoviikkoon 4 mennessä ja pysyivät vakaina viikkoon 144 asti. Tutkimuksissa GS-US-380-1489 ja GS-US-380-1490 seerumin kreatiniinin mediaani (Q1, Q3) oli suurentunut lähtötilanteesta viikolla 144 Biktarvy-ryhmässä 0,11 (0,03, 0,19) mg/dl (9,7 [2,7, 16,8] $\mu\text{mol/l}$), abakaviirin, dolutegraviirin ja lamivudiinin yhdistelmää saaneiden ryhmässä 0,11 (0,04, 0,19) mg/dl (9,7 [3,5, 16,8] $\mu\text{mol/l}$) ja dolutegraviiria yhdessä emtrisitabiinin ja tenofoviirialafenamidin yhdistelmän kanssa saaneiden ryhmässä 0,12 (0,06, 0,21) mg/dl (10,6 [5,3, 18,6] $\mu\text{mol/l}$). Yksikään Biktarvy-valmistetta kliinisissä tutkimuksissa saanut potilas ei keskeyttänyt hoitoa munuaisiin liittyvän haittavaikutuksen vuoksi viikkoon 144 mennessä.

Bilirubiinin muutokset

Tutkimuksissa GS-US-380-1489 ja GS-US-380-1490 havaittiin suurentuneita kokonaisbilirubiiniarvoja 17 %:lla aiemmin hoitamattomista potilaista, jotka olivat saaneet Biktarvy-valmistetta viikkoon 144 asti. Arvojen suurenemisen vaikeusaste oli pääasiassa 1 (12 %) ja 2 (4 %) ($\geq 1,0 - 2,5$ -kertaisia normaaliarvojen ylärajaan [Upper Limit of Normal, ULN] nähden). Suurentuneisiin arvoihin ei liittynyt maksaan kohdistuvia haittavaikutuksia tai muita maksaan liittyviä poikkeavia laboratorioarvoja. Viidellä Biktarvy-valmistetta saaneella potilaalla (1 %) esiintyi vaikeusasteen 3 bilirubiiniarvon suurenemista, minkä ei katsottu liittyvän tutkimuslääkkeeseen. Biktarvy-valmisteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa yksikään tutkittava ei keskeyttänyt hoitoa maksaan liittyvän haittavaikutuksen vuoksi viikkoon 144 mennessä.

Pediatriset potilaat

Avoimessa kliinisessä tutkimuksessa (GS-US-380-1474) Biktarvy-valmisteen turvallisuutta arvioitiin 96 viikon ajan (48 viikon mittainen päävaihe ja 48 viikon mittainen jatkovaihe) 50:llä HIV-1-tartunnan saaneella, jotka olivat 12 – < 18-vuotiaita ja painoivat ≥ 35 kg; 96 viikon ajan (48 viikon pituinen päävaihe ja 48 viikon pituinen jatkovaihe) 50 lapsella, jotka olivat 6 – < 12-vuotiaita ja painoivat ≥ 25 kg; sekä 24 viikon ajan 22 lapsella, jotka olivat ≥ 2 -vuotiaita ja painoivat ≥ 14 –

< 25 kg. Tässä tutkimuksessa ei havaittu uusia haittavaikutuksia vähintään 2-vuotiailla pediatriisilla tutkittavilla, joilla oli HIV-1, verrattuna aikuisiin tutkittaviin, joilla oli HIV-1. Tutkimuksessa ei kerätty luun mineraalitiheyttä koskevia tietoja. Selkärangan ja pään lukuun ottamatta koko kehon (TBLH) luun mineraalitiheyden (BMD) vähintään 4 %:n pientymistä on raportoitu pediatriisilla potilailla, jotka saivat muita tenofoviirialafenamidia sisältäviä valmisteita 48 viikon ajan (ks. kohta 4.4).

Muut erityisryhmät

Potilaat, joilla on myös hepatiitti B -infektio

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

Iäkkäät

Tutkimuksissa GS-US-380-1844 ja GS-US-380-1878 sekä vähintään 65-vuotiailla potilailla tehdyssä erityisesti suunnitellussa tutkimuksessa GS-US-380-4449 (tutkimus, jossa arvioitiin 86:ta vähintään 65-vuotiaasta tutkittavaa, joilla oli HIV-1-infektio ja jotka olivat saavuttaneet virologisen vasteen) oli mukana 111 potilasta, jotka olivat vähintään 65-vuotiaita ja jotka saivat Biktarvy-valmistetta. Biktarvy-valmisteen turvallisuusprofiilissa ei havaittu eroja näiden potilaiden hoidossa.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Emtrisitabiinin ja tenofoviirialafenamidin yhdistelmän turvallisuutta arvioitiin yksihaarisessa avoimessa kliinisessä tutkimuksessa (GS-US-292-1825), jossa 55:lle virologisen vasteen saavuttaneelle HIV-1-infektiopotilaalle, joilla oli loppuvaiheen munuaissairaus ($eGFR_{CG} < 15$ ml/min) ja jotka saivat pitkäaikaista hemodialyysihoitoa, annettiin 96 viikon ajan emtrisitabiinin ja tenofoviirialafenamidin yhdistelmää yhdessä elvitegraviirin ja kobisistaatin yhdistelmän kanssa kiinteäannoksisena yhdistelmätablettina. Tutkimuksen GS-US-292-1825 jatkovaiheessa 10 potilasta vaihtoi Biktarvy-hoitoon 48 viikon ajaksi. Tässä tutkimuksessa ei todettu uusia haittavaikutuksia loppuvaiheen munuaissairautta sairastavilla potilailla, jotka saivat pitkäaikaista hemodialyysihoitoa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Raskaus

Biktarvy-valmistetta arvioitiin kliinisessä tutkimuksessa, jossa 33:lle raskaana olevalle, virologisen vasteen saavuttaneelle aikuiselle HIV-1-infektiopotilaalle (HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml) annettiin Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg -valmistetta kerran päivässä toisesta tai kolmannesta raskauskolmanneksesta alkaen synnytyksen jälkeiseen aikaan asti. Uusia turvallisuuslöydöksiä ei havaittu verrattuna Biktarvy-valmisteen tunnettuun turvallisuusprofiiliin aikuisilla HIV-1-infektiopotilailla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

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

Biktarvy-valmisteen yliannostukselle ei ole erityistä vastalääkettä. Koska biktegraviiri sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin, on epätodennäköistä, että sitä voidaan merkittävästi poistaa

hemodialyysillä tai peritoneaalidialyysillä. Emtrisitabiinia voidaan poistaa hemodialyysillä, joka poistaa noin 30 % emtrisitabiiniannoksesta 3 tunnin dialyysijakson aikana, joka aloitetaan 1,5 tunnin sisällä emtrisitabiiniannoksen antamisesta. Tenofoviiri poistuu tehokkaasti hemodialyysillä, jolloin sen poistumiskerroin on noin 54 %. Ei ole tietoa siitä, voidaanko emtrisitabiinia tai tenofoviiria poistaa peritoneaalidialyysillä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

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

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

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

Antiviraalinen vaikutus *in vitro*

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

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

Tenofoviirialafenamidin antiviraalinen vaikutus HIV-1:n alatyypin B laboratorio- ja kliinisiä isolaatteja vastaan arvioitiin lymfoblastoidisolulinjoissa, perifeerisen veren mononukleaarisoluihin, primaareissa monosyytti-/makrofagisoluihin ja CD4⁺ T-lymfosyyteissä. Tenofoviirialafenamidin

EC₅₀-arvojen olivat 2,0–14,7 nM. Tenofoviirialafenamidilla todettiin antiviraalinen vaikutus soluviljelmässä kaikkia HIV-1-ryhmiä vastaan (M, N ja O), mukaan lukien alatyypit A, B, C, D, E, F ja G (EC₅₀-arvot olivat 0,10–12,0 nM), ja sillä osoitettiin olevan kantasepsifinen vaikutus HIV-2 -virusta vastaan (EC₅₀-arvot olivat 0,91–2,63 nM).

Resistenssi

In vitro

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

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

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

In vivo

Tutkimuksissa GS-US-380-1489 ja GS-US-380-1490 tarkasteltiin potilaita, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa. Kaksoissokkoutetun vaiheen viikkoon 144 mennessä tai avoimen jatkovaiheen 96 viikon aikana lopullisessa resistenssianalyysipopulaatiossa (potilaat, joista tietoja: n = 11), yhdelläkään niistä Biktarvy-valmistetta saaneista potilaista, joilla HIV-1 RNA -määrä oli ≥ 200 kopiota/ml vahvistetun virologisen epäonnistumisen hetkellä tai tutkimuslääkkeen käytön ennenaikaisen lopettamisen hetkellä, ei todettu HIV-1 -viruksessa hoidosta johtuvaa genotyyppistä tai fenotyyppistä resistenssiä biktegraviirille, emtrisitabiinille tai tenofoviirialafenamidille. Tutkimuksen aloittamisen hetkellä yhdellä potilaalla, joka ei aiemmin ollut saanut hoitoa, oli entuudestaan INSTI-resistenssiin liittyviä mutaatioita Q148H + G140S ja HIV-1 RNA -määrä oli < 50 kopiota/ml viikolla 4 ja viikkoon 144 asti. Lisäksi kuudella potilaalla oli entuudestaan INSTI-resistenssiin liittyvä mutaatio T97A, ja kaikilla potilailla HIV-1 RNA -määrä oli < 50 kopiota/ml viikolla 144 tai viimeisellä käynnillä.

Tutkimuksissa GS-US-380-1844 ja GS-US-380-1878 tarkasteltiin potilaita, jotka olivat saavuttaneet virologisen vasteen. Lopullisessa resistenssianalyysipopulaatiossa (n = 2) yhdelläkään niistä Biktarvy-valmistetta saaneista potilaista, jolla HIV-1 RNA -määrä oli ≥ 200 kopiota/ml vahvistetun virologisen epäonnistumisen hetkellä, viikolla 48 tai tutkimuslääkkeen käytön ennenaikaisen lopettamisen hetkellä, ei todettu HIV-1 -viruksessa hoidosta johtuvaa genotyyppistä tai fenotyyppistä resistenssiä biktegraviirille, emtrisitabiinille tai tenofoviirialafenamidille.

Ristiresistenssi

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

kertaisesti pienentynyt ja T97A+G118R-mutantilla 2,8-kertaisesti pienentynyt herkkyys biktegraviirille. Näiden *in vitro* -ristiresistenssitulosten merkitys varmistunee kliinisessä käytännössä.

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

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

K65R- ja K70E-mutaatiot heikentävät herkkyttä abakaviirille, didanosiinille, lamivudiinille, emtrisitabiinille ja tenofoviirille, mutta säilyttävät herkyyden tsidovudiinille.

Moninukleosidiresistentillä HIV-1:llä, jossa on T69S:n kaksoisinsertiomutaatio tai jossa on Q151M-mutaatiokompleksi, joka sisältää mutaation K65R, todettiin heikentynyt herkkyys tenofoviirialafenamidille.

Kliiniset tiedot

Biktarvy-valmisteen teho ja turvallisuus aikuisilla tutkittavilla, joilla on HIV-1-infektio ja jotka eivät ole aiemmin saaneet hoitoa, perustuvat kahden satunnaistetun, kaksoissokkoutetun, aktiivikontrolloidun tutkimuksen, GS-US-380-1489 (n = 629) ja GS-US-380-1490 (n = 645), tietoihin 48 viikon ja 144 viikon ajalta. Saatavilla on myös tehoa ja turvallisuutta koskevia lisätietoja aikuisista tutkittavista, jotka viikon 144 jälkeen saivat Biktarvy-valmistetta 96 lisäviikon ajan avoimessa tutkimusasetelmassa näiden tutkimusten valinnaisessa avoimessa jatkovaiheessa (n = 1 025).

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

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

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

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

GS-US-380-1489- ja GS-US-380-1490-tutkimusten hoitotulokset viikkoon 48 ja 144 saakka esitetään taulukossa 3.

Taulukko 3: Tutkimusten GS-US-380-1489 ja GS-US-380-1490 yhdistetyt virologiset tulokset viikolla 48^a ja 144^b

	Viikko 48			Viikko 144		
	B/F/TAF (n = 634) ^c	ABC/DTG/ 3TC (n = 315) ^d	DTG + F/TAF (n = 325) ^e	B/F/TAF (n = 634) ^c	ABC/DTG/ 3TC (n = 315) ^d	DTG + F/TAF (n = 325) ^e
HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml	91 %	93 %	93 %	82 %	84 %	84 %
Hoitojen välinen ero (95 %-n luottamusväli) - B/F/TAF vs. vertailuvalmiste	-	-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 kopiota/ml^f	3 %	3 %	1 %	3 %	3 %	3 %
Ei virologisia tietoja viikon 48 tai 144 aikaikkunassa	6 %	4 %	6 %	16 %	13 %	13 %
Lopetti tutkimuslääkkeen käytön haittatapahtuman tai kuoleman vuoksi ^g	< 1 %	1 %	1 %	2 %	2 %	3 %
Lopetti tutkimuslääkkeen käytön muista syistä ja viimeinen käytettävissä ollut HIV-1 RNA -arvo oli < 50 kopiota/ml ^h	4 %	3 %	4 %	13 %	11 %	9 %
Tietoja puuttui aikaikkunan ajalta, mutta potilaat käyttivät tutkimuslääkettä	2 %	< 1 %	1 %	1 %	< 1 %	1 %
Niiden potilaiden osuus (%), joilla HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml, alaryhmittäin						
Lähtötilanteen virustaakan mukaan						
≤ 100 000 kopiota/ml	92 %	94 %	93 %	82 %	86 %	84 %
> 100 000 kopiota/ml	87 %	90 %	94 %	79 %	74 %	83 %
Lähtötilanteen CD4+- solumäärä						
< 200 solua/mm ³	90 %	81 %	100 %	80 %	69 %	91 %
≥ 200 solua/mm ³	91 %	94 %	92 %	82 %	86 %	83 %
HIV-1 RNA < 20 kopiota/ml	85 %	87 %	87 %	78 %	82 %	79 %

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

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

b Viikon 144 aikaikkuna sisälsi päivien 967 ja 1 050 välisen ajan (ko. päivät mukaan luettuna).

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

d Tutkimus GS-US-380-1489.

e Tutkimus GS-US-380-1490.

f Sisältää potilaat, joilla oli ≥ 50 kopiota/ml viikon 48 tai 144 aikaikkunassa, potilaat, jotka lopettivat hoidon ennenaikaisesti tehon puutteen tai häviämisen vuoksi (n = 0), ja potilaat, jotka keskeyttivät tutkimukseen osallistumisen muista syistä kuin haittatapahtuman, kuoleman tai tehon puutteen tai häviämisen vuoksi (viikolla 48 B/F/TAF n = 12, ABC/DTG/3TC n = 2, DTG + F/TAF n = 3; viikolla 144 B/F/TAF n = 15, ABC/DTG/3TC n = 7, DTG+F/TAF n = 6) ja joiden virusarvo lopettamishetkellä oli ≥ 50 kopiota/ml.

- g Sisältää potilaat, jotka keskeyttivät tutkimukseen osallistumisen haittatapahtuman tai kuoleman vuoksi milloin tahansa alkaen päivästä 1 koko aikaikkunan loppuun asti, jos keskeytymisen vuoksi ei saatu hoitoa koskevia virologisia tietoja kyseisen aikaikkunan aikana.
- h Sisältää potilaat, jotka keskeyttivät tutkimukseen osallistumisen muiden syiden kuin haittatapahtuman, kuoleman tai tehon puutteen tai häviämisen vuoksi, esim. vetäytyivät tutkimuksesta tai katosivat seurannasta.

B/F/TAF oli saavutetun HIV-1 RNA -pitoisuuden < 50 kopiota/ml osalta sekä viikolla 48 että 144 vähintään samanveroinen kuin abakaviirin, dolutegraviirin ja lamivudiinin yhdistelmä ja dolutegraviiri yhdessä emtrisitabiinin ja tenofoviirialafenamidin yhdistelmän kanssa. Hoitotulokset hoitoryhmien välillä olivat samanlaiset alaryhmissä, jotka perustuivat ikään, sukupuoleen, rotuun, lähtötilanteen virustaakkaan, lähtötilanteen CD4+-solumäärään ja alueeseen.

Tutkimuksissa GS-US-380-1489 ja GS-US-380-1490 CD4+-solumäärä oli suurentunut lähtötilanteesta viikkoon 144 mennessä keskimäärin seuraavasti: yhdistetty B/F/TAF-ryhmä: 288 solua/mm^3 , abakaviirin, dolutegraviirin ja lamivudiinin yhdistelmää saaneiden ryhmä: 317 solua/mm^3 ja dolutegraviiria yhdessä emtrisitabiinin ja tenofoviirialafenamidin yhdistelmän kanssa saaneiden ryhmä: 289 solua/mm^3 .

Tutkimusten GS-US-380-1489 ja GS-US-380-1490 valinnaisessa 96 viikon avoimessa jatkovaiheessa virologinen vaste saavutettiin ja se säilyi suurella osalla potilaista.

HIV-1-infektiopotilaat, joilla on saavutettu virologinen vaste

Hoidon vaihdon tehoa ja turvallisuutta siirryttäessä abakaviirin ja lamivudiinin yhdistelmän kanssa käytetystä dolutegraviirista tai abakaviirin, dolutegraviirin ja lamivudiinin yhdistelmästä B/F/TAF-valmisteeseen arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa GS-US-380-1844, johon osallistui virologisen vasteen saavuttaneita (HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml) aikuisia, joilla oli HIV-1-infektio ($n = 563$). Potilailta edellytettiin, että heillä oli säilynyt vakaa vaste (HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml) lähtötilanteen hoito-ohjelmassa vähintään 3 kuukauden ajan ennen tutkimukseen osallistumista. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 joko vaihtamaan B/F/TAF-hoitoon lähtötilanteessa ($n = 282$) tai jatkamaan lähtötilanteen antiretroviraalisessa hoito-ohjelmassaan ($n = 281$). Potilaiden keskimääräinen ikä oli 45 vuotta (vaihteluväli 20–71), 89 % oli miehiä, 73 % valkoihoisia ja 22 % mustaihoisia. Potilaista 17 % määriteltiin latinalaisamerikkalaisiksi. Eri HIV-1-alatyypin esiintyvyys oli hoitoryhmissä samankaltainen; alatyyppejä B oli eniten molemmissa ryhmissä, 5 % oli muuta kuin alatyyppejä B. Keskimääräinen lähtötilanteen CD4+-solumäärä oli 723 solua/mm^3 (vaihteluväli 124 – 2 444).

Hoidon vaihdon tehoa ja turvallisuutta siirryttäessä joko abakaviirin ja lamivudiinin yhdistelmästä tai emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilifumaraatin yhdistelmästä ($200/300 \text{ mg}$) yhdistettynä atatsanaviiriin tai darunaviiriin (tehostettuna joko kobisistaatilla tai ritonaviirilla) B/F/TAF-valmisteeseen arvioitiin satunnaistetussa, avoimessa tutkimuksessa GS-US-380-1878, johon osallistui virologisen vasteen saavuttaneita aikuisia, joilla oli HIV-1-infektio ($n = 577$). Potilailta edellytettiin, että heillä oli säilynyt vakaa vaste lähtötilanteen hoito-ohjelmassa vähintään 6 kuukauden ajan ja että heitä ei ole aikaisemmin hoidettu millään INSTI-valmisteella. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 joko vaihtamaan B/F/TAF-hoitoon ($n = 290$) tai jatkamaan lähtötilanteen antiretroviraalisessa hoito-ohjelmassaan ($n = 287$). Potilaiden keskimääräinen ikä oli 46 vuotta (vaihteluväli 20–79), 83 % oli miehiä, 66 % valkoihoisia ja 26 % mustaihoisia. Potilaista 19 % määriteltiin latinalaisamerikkalaisiksi. Keskimääräinen lähtötilanteen CD4+-solumäärä oli 663 solua/mm^3 (vaihteluväli 62 – 2 582). Eri alatyypin esiintyvyys oli hoitoryhmissä samankaltainen; alatyyppejä B oli eniten molemmissa ryhmissä, 11 % oli muuta kuin alatyyppejä B. Potilaat ositettiin aikaisemman hoito-ohjelman mukaan. Seulontavaiheessa 15 % potilaista sai abakaviirin ja lamivudiinin yhdistelmää sekä atsanaviiria tai darunaviiria (tehostettuna joko kobisistaatilla tai ritonaviirilla), ja 85 % potilaista sai emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilifumaraatin yhdistelmää sekä atsanaviiria tai darunaviiria (tehostettuna joko kobisistaatilla tai ritonaviirilla).

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

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

	GS-US-380-1844-tutkimus		GS-US-380-1878-tutkimus	
	B/F/TAF (n = 282)	ABC/DTG/ 3TC (n = 281)	B/F/TAF (n = 290)	Lähtötilanteen ATV- tai DRV- pohjainen hoito- ohjelma (n = 287)
HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml	94 %	95 %	92 %	89 %
Hoitojen välinen ero (95 %:n luottamusväli)	-1,4 % (-5,5–2,6 %)		3,2 % (-1,6–8,2 %)	
HIV-1 RNA ≥ 50 kopiota/ml^b	1 %	< 1 %	2 %	2 %
Hoitojen välinen ero (95 %:n luottamusväli)	0,7 % (-1,0–2,8 %)		0,0 % (-2,5–2,5 %)	
Ei virologisia tietoja viikon 48 aikaikkunassa	5 %	5 %	6 %	9 %
Lopetti tutkimuslääkkeen käytön haittatapahtuman tai kuoleman vuoksi ja viimeinen käytettävissä ollut HIV-1 RNA -arvo oli < 50 kopiota/ml	2 %	1 %	1 %	1 %
Lopetti tutkimuslääkkeen käytön muista syistä ja viimeinen käytettävissä ollut HIV-1 RNA -arvo oli < 50 kopiota/ml ^c	2 %	3 %	3 %	7 %
Tietoja puuttui aikaikkunan ajalta, mutta potilaat käyttivät tutkimuslääkettä	2 %	1 %	2 %	2 %

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

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

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

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

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

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

Potilaat, joilla on samanaikaisesti HIV- ja HBV-infektio

Potilaita, joilla on samanaikaisesti HIV- ja HBV-infektio ja jotka ovat saaneet B/F/TAF-hoitoa, on vähän. Tutkimuksessa GS-US-380-1490 kahdeksan potilasta, joilla oli samanaikaisesti HIV- ja HBV-infektio lähtötilanteessa, satunnaistettiin saamaan B/F/TAF-valmistetta. Viikolla 48 seitsemällä potilaalla HBV oli suprimoitu (HBV DNA < 29 IU/ml) ja heillä todettu HIV-1 RNA -määrä oli < 50 kopiota/ml. Yhdeltä potilaalta puuttuivat HBV DNA -tiedot viikolla 48. Viikolla 144 HBV oli suprimoitu viidellä potilaalla ja heillä todettu HIV-1 RNA -määrä oli < 50 kopiota/ml. Kolmesta potilaasta puuttuivat HBV DNA -tiedot viikolla 144 (yksi kadonnut seurannasta viikolta 48 alkaen, yksi kadonnut seurannasta viikon 72 jälkeen ja yksi kadonnut seurannasta viikon 120 jälkeen).

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

Raskaus

Tutkimuksessa GS-US-380-5310 arvioitiin B/F/TAF-valmisteen farmakokinetiikkaa, turvallisuutta ja tehoa avoimessa kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui raskaana olevia aikuisia HIV-1-infektiopotilaita, jotka olivat saaneet virologisen vasteen. Tutkittavia seurattiin toisesta tai kolmannesta raskauskolmanneksesta alkaen synnytyksen jälkeiseen aikaan asti (n = 33). Kaikilla 32:lla tutkimuksen loppuun asti jatkaneella aikuisella virologinen vaste säilyi raskauden ja synnytyksen aikana sekä 18 viikon ajan synnytyksen jälkeen. CD4+-solumäärän mediaani (Q1, Q3) lähtötilanteessa oli 558 (409, 720) solua/ μ l, ja CD4+-solumäärän muutoksen mediaani (Q1, Q3) lähtötilanteesta synnytyksen jälkeiseen viikkoon 12 oli 159 (27, 296) solua/ μ l. Kaikilla 29 vastasyntyneellä tutkittavalla HIV-1-PCR-tulokset olivat negatiiviset / havaitsemisrajan alapuolella syntymän aikaan ja/tai 4–8 viikon iässä.

Pediatriset potilaat

Tutkimuksessa GS-US-380-1474 arvioitiin B/F/TAF-valmisteen farmakokinetiikkaa, turvallisuutta ja tehoa HIV-positiivisilla lapsilla ja nuorilla, joilla oli saavutettu virologinen vaste ja joiden ikä oli 12 – < 18 vuotta (≥ 35 kg) (n = 50), 6 – < 12 vuotta (≥ 25 kg) (n = 50) tai ≥ 2 vuotta (≥ 14 – < 25 kg) (n = 22).

Kohortti 1: Nuoret, joilla oli saavutettu virologinen vaste (n = 50; 12 – < 18 vuotta; ≥ 35 kg)

Kohortin 1 potilaiden keskimääräinen ikä oli 14 vuotta (vaihteluväli 12–17) ja lähtöpainon keskiarvo 51,7 kg (vaihteluväli 35–123), 64 % oli naispuolisia, 27 % aasialaisia ja 65 % mustaihoisia.

Lähtötilanteessa CD4+-solumäärän mediaani oli 750 solua/ mm^3 (vaihteluväli 337 – 1 207) ja CD4+-solujen osuuden mediaani oli 33 % (vaihteluväli 19–45 %).

B/F/TAF-valmisteseen vaihtamisen jälkeen 98 %:lla (49/50) kohortin 1 potilaista virologinen vaste (HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml) säilyi viikkoon 48. CD4+-solumäärän keskimääräinen muutos lähtötilanteeseen verrattuna viikolla 48 oli -22 solua/ mm^3 . Kaksi 50 tutkittavasta täytti resistenssianalyysipopulaatioon ottamisen kriteerit viikolla 48. B/T/TAF-resistenssin ilmaantumista ei havaittu viikkoon 48 mennessä.

Kohortti 2: Lapset, joilla oli saavutettu virologinen vaste (n = 50; 6 – < 12 vuotta; ≥ 25 kg)

Kohortin 2 potilaiden keskimääräinen ikä oli 10 vuotta (vaihteluväli 6–11) ja lähtöpainon keskiarvo 31,9 kg (vaihteluväli 25–69), 54 % oli naispuolisia, 22 % aasialaisia ja 72 % mustaihoisia.

Lähtötilanteessa CD4+-solumäärän mediaani oli 898 solua/ mm^3 (vaihteluväli 390 – 1 991) ja CD4+-solujen osuuden mediaani oli 37 % (vaihteluväli 19–53 %).

B/F/TAF-valmisteseen vaihtamisen jälkeen 98 %:lla (49/50) kohortin 2 potilaista virologinen vaste (HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml) säilyi viikkoon 48. CD4+-solumäärän keskimääräinen muutos lähtötilanteeseen verrattuna viikolla 48 oli -40 solua/ mm^3 . Yksikään potilas ei täyttänyt resistenssianalyysin kriteerejä viikolla 48.

Kohortti 3: Lapset, joilla oli saavutettu virologinen vaste (n = 22; ≥ 2 vuotta; ≥ 14 – < 25 kg)

Kohortin 3 potilaiden keskimääräinen ikä oli 5 vuotta (vaihteluväli 3–9) ja lähtöpainon keskiarvo 18,8 kg (vaihteluväli 14–24), 50 % oli naispuolisia, 23 % aasialaisia ja 73 % mustaihoisia.

Lähtötilanteessa CD4+-solumäärän mediaani oli 962 solua/ mm^3 (vaihteluväli 365 – 1 986) ja CD4+-solujen osuuden mediaani oli 32 % (vaihteluväli 24–46 %).

B/F/TAF-valmisteseen vaihtamisen jälkeen 91 %:lla (20/22) kohortin 3 potilaista virologinen vaste (HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml) säilyi viikkoon 24. CD4+-solumäärän keskimääräinen muutos lähtötilanteeseen verrattuna viikolla 24 oli -126 solua/ mm^3 ja CD4+-solujen osuuden keskimääräinen muutos lähtötilanteesta viikkoon 24 oli 0,2 % (vaihteluväli -7,7–7,5 %). Yksikään potilas ei täyttänyt resistenssianalyysin kriteerejä viikolla 24.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Biktarvy-valmisteen käytöstä ihmisen HIV-1-infektion hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

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

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

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

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

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

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

Jakautuminen

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

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

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

Biotransformaatio

Biktegraviirin tärkein eliminaatioreitti ihmisillä on metabolia. *In vitro* -fenotyyppitutkimuksissa on osoitettu, että biktegraviiri metaboloituu pääasiassa CYP3A:n ja UGT1A1:n välityksellä. Kun [¹⁴C]-biktegraviiria annettiin kerta-annos suun kautta, ~ 60 % annoksesta erittyi ulosteeseen, ja se sisälsi muuttumatonta lääkeainetta, desfluorihydroksi-BIC-kysteiinikonjugaattia ja muita vähäisempiä oksidatiivisia metaboliitteja. Annoksesta 35 % erittyi virtsaan, ja se koostui pääasiassa biktegraviirin glukuronidista ja muista vähäisemmistä oksidatiivisista metaboliiteista ja niiden vaiheen II konjugaatteista. Muuttumattoman lääkeaineen munuaispuhdistuma oli hyvin pieni.

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

Tenofoviirialafenamidin tärkein eliminaatioreitti ihmisillä on metabolia, jonka osuus suun kautta otetusta annoksesta on > 80 %. *In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että tenofoviirialafenamidi metaboloituu tenofoviiriksi (päämetaboliitti) katepsiini A:n vaikutuksesta perifeerisen veren mononuklearisoluissa (lymfosyytit ja muut HI-viruksen kohdesolut mukaan lukien) ja makrofageissa, sekä karboksyyliesteri-1:n vaikutuksesta maksasoluissa. *In vivo* tenofoviirialafenamidi hydrolysoituu solujen sisällä, jolloin muodostuu tenofoviiria (päämetaboliitti), joka fosforyloituu vaikuttavaksi metaboliitiksi, tenofoviiridifosfaatiksi. Ihmisellä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa suun kautta otettu 25 mg:n tenofoviirialafenamidiannos johti tenofoviiridifosfaattipitoisuuksiin, jotka olivat > 4 kertaa suuremmat perifeerisen veren mononuklearisoluissa, ja tenofoviiripitoisuuksiin, jotka olivat > 90 % pienemmät plasmassa, verrattuna E/C/F/TDF:n sisältämään, suun kautta annettavaan 245 mg:n tenofoviiridisoproksiiliannokseen.

Eliminaatio

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

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

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

Lineaarisuus

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

Muut erityisryhmät

Maksan vajaatoiminta

Kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla ei havaittu kliinisesti merkityksellisiä muutoksia biktegraviirin farmakokinetiikassa. Emtrisitabiinin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla. Emtrisitabiini ei kuitenkaan metaboloidu merkittävästi maksan entsyymien välityksellä, joten maksan vajaatoiminnan vaikutuksen pitäisi olla

vähäinen. Lievää, kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei havaittu kliinisesti merkityksellisiä muutoksia tenofoviirialafenamidin tai sen metaboliitin tenofoviirin farmakokinetiikassa.

Munuaisten vajaatoiminta:

Vaikea munuaisten vajaatoimintaa (arvioitu kreatiniinin poistuma ≥ 15 ja < 30 ml/min)

Vaiheen 1 tutkimuksissa biktegraviirin, tenofoviirialafenamidin tai tenofoviirin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkityksellisiä eroja terveiden tutkittavien ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (arvioitu CrCl ≥ 15 ml/min ja < 30 ml/min) sairastavien tutkittavien välillä. Erillisessä vaiheen 1 tutkimuksessa, jossa tutkittiin vain emtrisitabiinia, keskimääräinen systeeminen emtrisitabiinialtistus oli suurempi potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (CrCl < 30 ml/min) ($33,7 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$), verrattuna tutkittaviin, joilla munuaisten toiminta oli normaalia ($11,8 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$). Biktarvy-valmisteen turvallisuutta ei ole varmistettu potilailla, joiden arvioitu kreatiniinin poistuma on ≥ 15 ml/min ja < 30 ml/min.

Loppuvaiheen munuaissairaus (arvioitu kreatiniinin poistuma < 15 ml/min)

Tutkimuksessa GS-US-292-1825 emtrisitabiini- ja tenofoviirialtistukset olivat merkittävästi suuremmat 12 potilaalla, joilla oli loppuvaiheen munuaissairaus (arvioitu CrCl < 15 ml/min), jotka saivat pitkäaikaista hemodialyysihoitoa ja joille annettiin emtrisitabiinin ja tenofoviirialafenamidin yhdistelmää yhdessä elvitegraviirin ja kobisistaatin yhdistelmän kanssa kiinteäannoksena yhdistelmätablettina, kuin potilailla, joilla munuaisten toiminta oli normaalia. Potilailla, joilla oli loppuvaiheen munuaissairaus ja jotka saivat pitkäaikaista hemodialyysihoitoa, ei todettu kliinisesti merkittäviä eroja tenofoviirialafenamidin farmakokinetiikassa verrattuna potilaisiin, joilla munuaisten toiminta oli normaalia. Tutkimuksen GS-US-292-1825 jatkovaiheessa potilailla, jotka saivat Biktarvy-valmistetta ja joilla oli loppuvaiheen munuaissairaus, todettiin pienempi C_{trough} -arvo kuin potilailla, joilla munuaisten toiminta oli normaalia, mutta tämän eron ei katsottu olevan kliinisesti merkityksellinen. Tässä tutkimuksessa ei todettu uusia haittavaikutuksia loppuvaiheen munuaissairautta sairastavilla potilailla, jotka saivat pitkäaikaista hemodialyysihoitoa (ks. kohta 4.8).

Emtrisitabiinia tai tenofoviirialafenamidia koskevia farmakokineettisiä tietoja ei ole olemassa potilaista, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus (arvioitu kreatiniinin poistuma < 15 ml/min) ja jotka eivät saa pitkäaikaista hemodialyysihoitoa. Biktarvy-valmisteen turvallisuutta ei ole varmistettu näillä potilailla.

Ikä, sukupuoli ja rotu

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

Pediatriset potilaat

Tutkimuksessa GS-US-380-1474 biktegraviirin C_{max} :n keskiarvo ja emtrisitabiini- ja tenofoviirialafenamidialtistukset (AUC ja/tai C_{max}), jotka saavutettiin 50 lapsella, jotka olivat 6 – < 12 -vuotiaita (≥ 25 kg) ja jotka saivat B/F/TAF-valmistetta annoksella 50 mg / 200 mg / 25 mg, sekä 22 lapsella, jotka olivat ≥ 2 -vuotiaita (≥ 14 – < 25 kg) ja jotka saivat B/F/TAF-valmistetta annoksella 30 mg / 120 mg / 15 mg, olivat yleisesti ottaen suurempia kuin altistukset aikuisilla. Biktegraviiri-, emtrisitabiini-, tenofoviirialafenamidi- ja tenofoviirialtistukset lapsilla, nuorilla ja aikuisilla esitetään taulukossa 5.

Taulukko 5: Biktegraviiri-, emtrisitabiini-, tenofoviirialafenamidi- ja tenofoviirialtistukset lapsilla, nuorilla ja aikuisilla

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

BIC = biktegraviiri; FTC = emtrisitabiini; TAF = tenofoviirialafenamidifumaraatti; TFV = tenofoviiri

N/A = ei saatavilla

Tiedot esitetään keskiarvoina (variaatiokerroin, %).

a Intensiivisiin mittauksiin perustuvat farmakokineettiset tiedot tutkimuksesta GS-US-380-1474

b Intensiivisiin mittauksiin perustuvat farmakokineettiset tiedot tutkimuksista GS-US-380-1489, GS-US-380-1490, GS-US-380-1844, GS-US-380-1878 farmakokineettisille biktegraviiri-, emtrisitabiini- ja tenofoviirialafenamidifumaraattialtistuksille sekä populaatiofarmakokineettiset tiedot tutkimuksista GS-US-292-0104 ja GS-US-292-0111 farmakokineettisille tenofoviirialtistuksille.

c n = 11

d n = 24

e n = 22

f n = 23

g n = 75

h n = 74

i n = 841

Raskaus

Biktegraviiri-, emtrisitabiini- ja tenofoviirialafenamidialtistukset plasmassa olivat pienemmät raskauden aikana kuin synnytyksen jälkeen, kun taas synnytyksen jälkeiset altistukset olivat yleisesti ottaen suuremmat kuin aikuisilla, jotka eivät olleet raskaana (taulukko 6). Altistukset olivat yleisesti ottaen samankaltaisia toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana; altistukset olivat myös yleisesti ottaen samankaltaisia synnytyksen jälkeisten viikkojen 6 ja 12 välillä. Biktegraviirin, emtrisitabiinin ja tenofoviirialafenamidin altistus-vastesuhteiden perusteella raskauden aikaisia altistuksen muutoksia ei pidetä kliinisesti merkityksellisinä. Raskaana oleville potilaille suositellaan kuitenkin eräitä muutoksia samanaikaisesti käytettyjen, polyvalenttisia kationeja sisältävien suun

kautta otettavien lääkkeiden tai lisäravinteiden antoajankohtaan (ks. kohta 4.5).

Taulukko 6: Biktegraviirin, emtrisitabiinin ja tenofoviirialafenamidin vakaan tilan farmakokineettiset parametrit raskaana olevilla virologisen vasteen saavuttaneilla HIV-positiivisilla naispotilailla kolmannella raskauskolmanneksella ja synnytyksen jälkeisellä viikolla 12 verrattuna historiallisiin tietoihin aikuisista HIV-1-infektiopotilaista, jotka eivät olleet raskaana

Parametri Keskiarvo (variaatiokerroin, %)	Kolmas raskauskolmannes (N = 30)	Viikko 12 synnytyksen jälkeen (N = 32)	Aikuiset HIV- infektiopotilaat, jotka eivät olleet raskaana
Biktegraviiri			
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
Sitoutumattoman osuuden AUC _{tau} ^a (µg•h/ml)	0,219 (33,9)	0,374 (32,2)	N/A
C _{trough} (µg/ml)	1,07 (41,7)	3,64 (34,1)	2,61 (35,2) ^b
Emtrisitabiini			
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
Tenofoviirialafenamidi			
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
Sitoutumattoman osuuden AUC _{tau} ^a (µg•h/ml)	0,016 (28,4)	0,017 (23,4)	N/A

N/A = Ei saatavilla

a Laskettu korjaamalla yksittäiset AUC_{tau}-estimaatit sitoutumattoman lääkkeen prosenttiosuudella.

b Tutkimusten 1489, 1490, 1844 ja 1878 populaatiofarmakokineettisestä analyysistä; N = 1193.

c Tutkimusten 1489, 1490, 1844 ja 1878 intensiivisiin mittauksiin perustuvasta farmakokineettisestä analyysistä; N = 77.

d Tutkimusten 1489 ja 1490 populaatiofarmakokineettisestä analyysistä; N = 486.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Biktegraviiri ei ollut mutageeninen eikä klastogeeninen tavanomaisissa genotoksisuusmäärityksissä.

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

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

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

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

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

Tenofoviirialafenamidi ei ollut mutageeninen eikä klastogeeninen tavanomaisissa genotoksisuusmäärityksissä.

Koska tenofoviirialtistus on rotilla ja hiirillä tenofoviirialafenamidin annon jälkeen pienempi tenofoviiridisoprosiiliin verrattuna, karsinogeenisuustutkimukset ja peri-postnataalin tutkimus rotilla tehtiin vain tenofoviiridisoprosiililla. Karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Rotilla ja kaneilla tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa ei ilmennyt mitään vaikutuksia paritteluun, hedelmällisyyteen, tiineyteen tai sikiöön liittyviin tekijöihin. Tenofoviiridisoprosiili kuitenkin pienensi poikasten elinkykyisyysindeksiä ja painoa peri-postnataalisessa toksisuustutkimuksessa emolle toksisilla annoksilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa (E460)

Kroskarmelloosinatrium (E468)

Magnesiumstearaatti (E470b)

Kalvopäällyste

Polyvinyylialkoholi (E203)

Titaanidioksidi (E171)

Makrogoli (E1521)

Talkki (E553b)

Punainen rautaoksidi (E172)

Musta rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Purkki

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

Läpipainopakkaus

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Älä käytä, jos läpipainopakkauksen päällä oleva alumiinikalvo on rikki tai lävistetty.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Saatavilla ovat seuraavat pakkausmuodot:

Purkki

Biktarvy 30 mg / 120 mg / 15 mg tabletit ja 50 mg / 200 mg / 25 mg tabletit on pakattu valkoiseen suurtiheysisestä polyeteenistä (HDPE) valmistettuun purkkiin, jossa on polypropeenista valmistettu lapsiturvallinen kierrekorkki, joka on tiivistetty induktioaktivoidulla alumiinikalvotiivisteellä. Purkissa on 30 kalvopäällysteistä tablettia. Kukin purkki sisältää silikageelikuivausainetta ja polyesteripehmusteen.

- Ulkopakkaus, jossa on yksi purkki, joka sisältää 30 kalvopäällysteistä tablettia
- Ulkopakkaus, jossa on 90 kalvopäällysteistä tablettia (3 purkkia, joissa kussakin 30 tablettia)

Läpipainopakkaus

Biktarvy 50 mg / 200 mg / 25 mg läpipainopakkaukset koostuvat polyvinyylikloridi/polyeteeni/polyklooritrifluorieteeni (PVC/PE/PCTFE) -kalvosta, joka on tiiviisti kiinnitetty alumiinikalvokanteen, jossa on käytetty jokaisen läpipainokolon kohdalla kuivausaineena molekyyliseulaa.

- Ulkopakkaus, jossa on 30 kalvopäällysteistä tablettia (neljä läpipainolevyä, joista kukin sisältää 7 kalvopäällysteistä tablettia, ja yksi läpipainolevy, joka sisältää 2 kalvopäällysteistä tablettia)
- Ulkopakkaus, jossa on 90 kalvopäällysteistä tablettia (3 läpipainopakkausta, joissa kussakin 30 tablettia)

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1289/001
EU/1/18/1289/002
EU/1/18/1289/003

EU/1/18/1289/004
EU/1/18/1289/005
EU/1/18/1289/006

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21 kesäkuuta 2018

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 10 tammikuuta 2023

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

LIITE II

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

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

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

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

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

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

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

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

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PURKIN JA ULKOPAKKAUKSEN MERKINNÄT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Biktarvy 30 mg / 120 mg / 15 mg kalvopäällysteiset tabletit
biktegraviiri, emtrisitabiini ja tenofoviirialafenamidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää biktegraviirinatriumia määrän, joka vastaa 30 mg:aa biktegraviiria, emtrisitabiinia 120 mg ja tenofoviirialafenamidifumaraattia määrän, joka vastaa 15 mg:aa tenofoviirialafenamidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kalvopäällysteistä tablettia

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

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1289/005 30 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/18/1289/006 90 kalvopäällysteistä tablettia (3 purkkia, joissa kussakin 30 tablettia)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Biktarvy 30 mg / 120 mg / 15 mg [vain ulkopakkauksessa]

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

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

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC {numero}
SN {numero}
NN {numero}

ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PURKIN JA PAKKAUKSEN MERKINNÄT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kalvopäällysteistä tablettia

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

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Biktarvy 50 mg / 200 mg / 25 mg [vain ulkopakkauksessa]

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

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

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

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

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**LÄPIPAINOPAKKAUKSEN YKSIKKÖPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

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

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

30 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1289/003 30 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Biktarvy [vain ulkopakkauksessa]

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC {numero}
SN {numero}
NN {numero}

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**LÄPIPAINOPAKKAUSTEN MONIPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS (SISÄLTÄÄ BLUE BOX -TEKSTIN)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

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

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Monipakkaus: 90 kalvopäällysteistä tablettia (3 läpipainopakkausta, joissa kussakin 30 tablettia)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1289/004 90 kalvopäällysteistä tablettia (3 läpipainopakkausta, joissa kussakin 30 tablettia)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Biktarvy [vain ulkopakkauksessa]

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC {numero}
SN {numero}
NN {numero}

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**LÄPIPAINOPAKKAUSTEN MONIPAKKAUKSEN SISÄPAKKAUS (ILMAN BLUE BOX - TEKSTIÄ)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

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

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

30 kalvopäällysteistä tablettia. Monipakkauksen osa. Ei myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1289/004 90 kalvopäällysteistä tablettia (3 läpipainopakkausta, joissa kussakin 30 tablettia)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Biktarvy [vain ulkopakkauksessa]

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS (7 tabletin läpipainopakkaus)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

Gilead Sciences Ireland UC

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Ma
Ti
Ke
To
Pe
La
Su

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS (2 tabletin läpipainopakkaus)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Gilead Sciences Ireland UC

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Päivä Alleviivattu tyhjä tila.
Päivä Alleviivattu tyhjä tila.

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Biktarvy 30 mg / 120 mg / 15 mg kalvopäällysteiset tabletit biktegraviiri, emtrisitabiini ja tenofoviirialafenamidi

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

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

Jos Biktarvy on määrätty lapsellesi, kaikki tässä pakkausselosteessa esitetyt tiedot koskevat lastasi (tässä tapauksessa ”sinä” tulkitaan sanaksi ”lapsesi”).

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä Biktarvy on ja mihin sitä käytetään

Biktarvy sisältää kolmea vaikuttavaa ainetta:

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

Biktarvy on tabletti, joka on tarkoitettu ihmisen immuunikatovirus 1 -infektion (HIV-1-infektion) hoitoon aikuisille, nuorille ja vähintään 2-vuotiaille lapsille, jotka painavat vähintään 14 kg.

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

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

Älä ota Biktarvy-valmistetta

- **Jos olet allerginen biktegraviirille, emtrisitabiinille, tenofoviirialafenamidille** tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- **Jos käytät jotakin näistä lääkkeistä:**
 - **rifampisiini**, käytetään tiettyjen bakteeri-infektioiden, kuten tuberkuloosin, hoitoon
 - **mäkikuisma** (*Hypericum perforatum*), rohdosvalmiste, jota käytetään masennuksen ja ahdistuneisuuden hoitoon, tai sitä sisältävät valmisteet.

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

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Biktarvy-valmistetta:

- **jos sinulla on maksavaivoja tai sinulla on ollut maksasairaus, kuten hepatiitti.** Potilailla, joilla on maksasairaus, mukaan lukien krooninen hepatiitti B tai C, ja joita hoidetaan retroviruslääkkeillä, on suurempi vaikeiden ja mahdollisesti kuolemaan johtavien maksakomplikaatioiden riski. Jos sinulla on hepatiitti B -infektio, lääkäri harkitsee huolellisesti, mikä on paras hoito sinulle.
 - **jos sinulla on hepatiitti B -infektio.** Maksavaivat saattavat pahentua, kun lopetat Biktarvy-valmisteen ottamisen.
- Älä lopeta Biktarvy-valmisteen ottamista, jos sinulla on hepatiitti B. Keskustele ensin lääkärin kanssa. Lisää tietoja on kohdassa 3, *Älä lopeta Biktarvy-valmisteen ottamista.*
- **jos sinulla on ollut munuaissairaus tai jos kokeissa on todettu, että sinulla on munuaisvaivoja.** Lääkäri saattaa määrätä verikokeita munuaistesi toiminnan seuraamiseksi aloittaessasi Biktarvy-hoidon ja hoidon aikana.

Biktarvy-valmisteen käytön aikana

Kun aloitat Biktarvy-valmisteen ottamisen, kiinnitä huomiota seuraaviin:

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

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

Munuaisvaivoja saattaa ilmetä, jos käytät Biktarvy-valmistetta pitkäaikaisesti (ks. *Varoitukset ja varotoimet*).

Tämä lääke ei paranna HIV-infektiota. Kun otat Biktarvy-valmistetta, sinulle voi silti kehittyä infektioita tai muita HIV-infektioon liittyviä sairauksia.

Lapset ja nuoret

Älä anna tätä lääkettä lapsille, jotka ovat alle 2-vuotiaita tai jotka iästä riippumatta painavat alle 14 kg. Biktarvy-valmisteen käyttöä lapsille, jotka ovat alle 2-vuotiaita tai painavat alle 14 kg, ei ole vielä tutkittu. Vähintään 25 kg painaville lapsille ja nuorille on saatavilla Biktarvy 50 mg / 200 mg / 25 mg kalvopäällysteiset tabletit.

Luumassan vähenemistä on ilmoitettu joillakin lapsilla, joiden ikä oli 3 vuodesta alle 12 vuoteen ja jotka olivat saaneet yhtä Biktarvy-valmisteseen sisältyvistä vaikuttavista aineista (tenofoviirialafenamidia). Vaikutuksia lasten luuston pitkäaikaisterveyteen ja myöhempään murtumariskiä ei tiedetä varmasti. Lääkäri seuraa lapsesi luuston terveyttä tarpeen mukaan.

Muut lääkevalmisteet ja Biktarvy

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

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

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

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

Keskustele lääkärin kanssa, jos käytät seuraavia lääkkeitä:

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

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

Kysy lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta neuvoa, jos käytät:

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

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

- **Alumiinia ja/tai magnesiumia sisältävät antasidit ja lisäravinteet:** Biktarvy on otettava vähintään 2 tuntia **ennen** antasideja tai magnesiumia ja/tai alumiinia sisältäviä lisäravinteita. Biktarvy voidaan ottaa myös aterian yhteydessä vähintään 2 tuntia näiden **jälkeen**. Jos kuitenkin olet raskaana, katso kohta *Raskaus ja imetys*.
- **Rautalisät:** Biktarvy on otettava vähintään 2 tuntia **ennen** rautalisiä tai rautalisien kanssa aterian yhteydessä milloin tahansa. Jos kuitenkin olet raskaana, katso kohta *Raskaus ja imetys*.

Raskaus ja imetys

- Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.
- Kerro heti lääkärille, jos tulet raskaaksi, ja kysy retroviruslääkityksen mahdollisista hyödyistä ja haitoista sinulle ja lapsellesi.
- **Alumiinia ja/tai magnesiumia sisältävät antasidit ja lisäravinteet:** raskauden aikana Biktarvy on otettava vähintään 2 tuntia **ennen** alumiinia ja/tai magnesiumia sisältäviä antasideja, lääkkeitä tai lisäravinteita tai vähintään 6 tuntia näiden **jälkeen**.
- **Kalsiumia ja/tai rautaa sisältävät lisäravinteet tai lääkkeet:** raskauden aikana Biktarvy on otettava vähintään 2 tuntia **ennen** kalsiumia ja/tai rautaa sisältäviä lisäravinteita tai lääkkeitä tai vähintään 6 tuntia näiden **jälkeen**. Vaihtoehtoisesti voit ottaa ne aterian yhteydessä milloin tahansa.

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

Älä imetä Biktarvy-hoidon aikana, sillä jotkin tämän lääkkeen vaikuttavista aineista erittyvät äidinmaitoon. Imettämistä ei suositella HIV-positiivisille naisille, koska HIV-infektio saattaa tarttua lapseen äidinmaidon välityksellä. Jos imetät tai harkitset imettämistä, **keskustele asiasta lääkärin kanssa mahdollisimman pian**.

Ajaminen ja koneiden käyttö

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

Biktarvy sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Biktarvy-valmistetta otetaan

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

Biktarvy-tabletteja on kahta vahvuutta. Lääkäri määrää sinulle ikäsi ja painosi mukaan sopivan tabletin.

Suosittelun annos on:

Vähintään 2 vuoden ikäiset lapset, jotka painavat vähintään 14 kg mutta vähemmän kuin 25 kg: yksi tabletti joka päivä aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan (yksi 30 mg / 120 mg / 15 mg tabletti).

Kitkerän maun vuoksi kalvopäällysteisiä tabletteja ei ole suositeltavaa pureskella eikä murskata. Jos sinun on vaikeaa niellä tabletti kokonaisuutena, voit jakaa tabletin kahtia. Ota molemmat puolikkaat peräkkäin, jotta saat koko annoksen. Älä säilytä halkaistua tablettia.

Tabletissa on jakouurre osiin jakamisen helpottamiseksi, jos lapsellasi on vaikeuksia niellä se kokonaisuutena.

90 päivän monipakkaus sisältää kolme 30 päivän läpipainopakkausta.

→ **Kysy lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta neuvoa, jos käytät:**

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

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

Jos saat dialyysihoidon, ota päivittäinen Biktarvy-annoksesi dialyysin jälkeen.

Jos otat enemmän Biktarvy-valmistetta kuin sinun pitäisi

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

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

Jos unohdat ottaa Biktarvy-valmistetta

On tärkeää, ettet unohda yhtäkään Biktarvy-annosta.

Jos unohdat annoksen:

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

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

Älä lopeta Biktarvy-valmisteen ottamista

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

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

Jos sinulla on HIV-infektion lisäksi myös hepatiitti B -infektio, on erityisen tärkeää, että et lopeta Biktarvy-hoitoa keskustelematta asiasta ensin lääkärin kanssa. Sinulta joudutaan mahdollisesti ottamaan verikokeita useiden kuukausien ajan hoidon lopettamisen jälkeen. Joillakin potilailla, joilla on pitkälle edennyt maksasairaus tai kirroosi, hoidon lopettamista ei suositella, sillä se saattaa johtaa hepatiitin pahenemiseen, mikä saattaa olla hengenvaarallista.

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

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

Mahdolliset haittavaikutukset: kerro lääkärille välittömästi

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

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

Yleiset haittavaikutukset

(voivat ilmetä alle 1 potilaalla kymmenestä)

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

Melko harvinaiset haittavaikutukset

(voivat ilmetä alle 1 potilaalla sadasta)

- anemia
- oksentelu
- vatsakipu
- ruuansulatusongelmat, jotka ilmenevät epämiellyttävänä olona aterioiden jälkeen (*dyspepsia*)
- ilmavaivat
- kasvojen, huulten, kielen tai kurkun turpoaminen (*angioedeema*)
- kutina
- ihottuma
- nokkosihottuma (*urtikaria*)
- nivelkipu (*artralgia*)
- itsemurha-ajatukset ja itsemurhayritys (etenkin potilailla, joilla on aiemmin ollut masennus tai mielenterveysongelmia)
- ahdistus
- unihäiriöt

Verikokeissa saatetaan myös havaita:

- suurenneita bilirubiini- ja/tai seerumin kreatiniiniarvoja veressä

Harvinaiset haittavaikutukset

(voivat ilmetä alle 1 potilaalla tuhannesta)

- Stevens–Johnsonin oireyhtymä (SJS) on vakava, hengenvaarallinen sairaus, joka yleensä alkaa flunssan kaltaisilla oireilla. Muutaman päivän kuluttua ilmenee muita oireita, joita voivat olla
 - kivulias punainen tai purppuranvärinen iho, joka näyttää palaneelta ja hilseilee
 - rakkulat iholla, suussa, nenässä ja sukuelimissä
 - punaiset, kivuliaat, vetistävät silmät.

→ Jos sinulla on mikä tahansa näistä oireista, lopeta heti lääkkeen käyttö ja kerro asiasta lääkärille välittömästi.

→ Jos jokin haittavaikutuksista muuttuu vakavaksi, kerro asiasta lääkärille.

Muita vaikutuksia, joita saattaa ilmetä HIV-hoidon aikana

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

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

- nivelsäryt ja -kivut (erityisesti lonkassa, polvessa ja olkapäässä)
- liikkumisvaikeudet.

→ Jos havaitset jonkin näistä oireista, ota yhteyttä lääkäriin.

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

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

5. Biktarvy-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

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

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Biktarvy sisältää

Vaikuttavat aineet ovat biktograviiri, emtrisitabiini ja tenofoviirialafenamidi.

Yksi Biktarvy-tabletti sisältää biktograviirinatriumia määrän, joka vastaa 30 mg:aa biktograviiria, emtrisitabiinia 120 mg ja tenofoviirialafenamidifumaraattia määrän, joka vastaa 15 mg:aa tenofoviirialafenamidia.

Muut aineet ovat

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa (E460), kroskarmelloosinatrium (E468), magnesiumstearaatti (E470b).

Kalvopäällyste

Polyvinyylialkoholi (E203), titaanidioksidi (E171), makrogoli (E1521), talkki (E553b), punainen rautaoksidi (E172), musta rautaoksidi (E172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Kalvopäällysteiset Biktarvy 30 mg / 120 mg / 15 mg tabletit ovat vaaleanpunaisia, kapselin muotoisia tabletteja, jossa on toisella puolella merkintä "BVY" ja toisella puolella jakouurre.

Tabletit toimitetaan purkissa. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Biktarvy toimitetaan 30 tablettia sisältävässä purkissa sekä pakkauksessa, jossa on 3 purkkia, joista kussakin on 30 tablettia. Kukin purkki sisältää silikageelikuivausainetta, joka täytyy säilyttää purkissa suojaamassa tabletteja. Silikageelikuivausaine on pakattu erilliseen pussiin tai säiliöön eikä sitä saa niellä.

Myyntiluvan haltija

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

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

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

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

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

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

Jos Biktarvy on määrätty lapsellesi, kaikki tässä pakkausselosteessa esitetyt tiedot koskevat lastasi (tässä tapauksessa ”sinä” tulkitaan sanaksi ”lapsesi”).

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä Biktarvy on ja mihin sitä käytetään

Biktarvy sisältää kolmea vaikuttavaa ainetta:

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

Biktarvy on tabletti, joka on tarkoitettu ihmisen immuunikatovirus 1 -infektion (HIV-1-infektion) hoitoon aikuisille, nuorille ja vähintään 2-vuotiaille lapsille, jotka painavat vähintään 14 kg.

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

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

Älä ota Biktarvy-valmistetta

- **Jos olet allerginen biktegraviirille, emtrisitabiinille, tenofoviirialafenamidille** tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- **Jos käytät jotakin näistä lääkkeistä:**
 - **rifampisiini**, käytetään tiettyjen bakteeri-infektioiden, kuten tuberkuloosin, hoitoon
 - **mäkikuisma** (*Hypericum perforatum*), rohdosvalmiste, jota käytetään masennuksen ja ahdistuneisuuden hoitoon, tai sitä sisältävät valmisteet.

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

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Biktarvy-valmistetta:

- **jos sinulla on maksavaivoja tai sinulla on ollut maksasairaus, kuten hepatiitti.** Potilailla, joilla on maksasairaus, mukaan lukien krooninen hepatiitti B tai C, ja joita hoidetaan retroviruslääkkeillä, on suurempi vaikeiden ja mahdollisesti kuolemaan johtavien maksakomplikaatioiden riski. Jos sinulla on hepatiitti B -infektio, lääkäri harkitsee huolellisesti, mikä on paras hoito sinulle.
 - **jos sinulla on hepatiitti B -infektio.** Maksavaivat saattavat pahentua, kun lopetat Biktarvy-valmisteen ottamisen.
- Älä lopeta Biktarvy-valmisteen ottamista, jos sinulla on hepatiitti B. Keskustele ensin lääkärin kanssa. Lisää tietoja on kohdassa 3, *Älä lopeta Biktarvy-valmisteen ottamista.*
- **jos sinulla on ollut munuaissairaus tai jos kokeissa on todettu, että sinulla on munuaisvaivoja.** Lääkäri saattaa määrätä verikokeita munuaistesi toiminnan seuraamiseksi aloittaessasi Biktarvy-hoidon ja hoidon aikana.

Biktarvy-valmisteen käytön aikana

Kun aloitat Biktarvy-valmisteen ottamisen, kiinnitä huomiota seuraaviin:

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

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

Munuaisvaivoja saattaa ilmetä, jos käytät Biktarvy-valmistetta pitkäaikaisesti (ks. *Varoitukset ja varotoimet*).

Tämä lääke ei paranna HIV-infektiota. Kun otat Biktarvy-valmistetta, sinulle voi silti kehittyä infektioita tai muita HIV-infektioon liittyviä sairauksia.

Lapset ja nuoret

Älä anna tätä lääkettä lapsille ja nuorille, jotka iästä riippumatta painavat alle 25 kg. Vähintään 2-vuotiailla lapsilla, jotka painavat vähintään 14 kg mutta alle 25 kg, on saatavilla Biktarvy 30 mg /120 mg /15 mg kalvopäällysteiset tabletit. Biktarvy-valmisteen käyttöä lapsille, jotka ovat alle 2-vuotiaita tai painavat alle 14 kg, ei ole vielä tutkittu.

Luumassan vähenemistä on ilmoitettu joillakin lapsilla, joiden ikä oli 3 vuodesta alle 12 vuoteen ja jotka olivat saaneet yhtä Biktarvy-valmisteseen sisältyvistä vaikuttavista aineista (tenofoviirialafenamidia). Vaikutuksia lasten luuston pitkäaikaisterveyteen ja myöhempään murtumarisktiin ei tiedetä varmasti. Lääkäri seuraa lapsesi luuston terveyttä tarpeen mukaan.

Muut lääkevalmisteet ja Biktarvy

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

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

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

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

Keskustele lääkärin kanssa, jos käytät seuraavia lääkkeitä:

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

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

Kysy lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta neuvoa, jos käytät:

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

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

- **Alumiinia ja/tai magnesiumia sisältävät antasidit ja lisäravinteet:** Biktarvy on otettava vähintään 2 tuntia **ennen** antasideja tai magnesiumia ja/tai alumiinia sisältäviä lisäravinteita. Biktarvy voidaan ottaa myös aterian yhteydessä vähintään 2 tuntia näiden **jälkeen**. Jos kuitenkin olet raskaana, katso kohta *Raskaus ja imetys*
- **Rautalisät:** Biktarvy on otettava vähintään 2 tuntia **ennen** rautalisiä tai rautalisien kanssa aterian yhteydessä milloin tahansa. Jos kuitenkin olet raskaana, katso kohta *Raskaus ja imetys*.

Raskaus ja imetys

- Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.
- Kerro heti lääkärille, jos tulet raskaaksi, ja kysy retroviruslääkityksen mahdollisista hyödyistä ja haitoista sinulle ja lapsellesi.
- **Alumiinia ja/tai magnesiumia sisältävät antasidit ja lisäravinteet:** raskauden aikana Biktarvy on otettava vähintään 2 tuntia **ennen** alumiinia ja/tai magnesiumia sisältäviä antasideja, lääkkeitä tai lisäravinteita tai vähintään 6 tuntia näiden **jälkeen**.
- **Kalsiumia ja/tai rautaa sisältävät lisäravinteet tai lääkkeet:** raskauden aikana Biktarvy on otettava vähintään 2 tuntia **ennen** kalsiumia ja/tai rautaa sisältäviä lisäravinteita tai lääkkeitä tai vähintään 6 tuntia näiden **jälkeen**. Vaihtoehtoisesti voit ottaa ne aterian yhteydessä milloin tahansa.

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

Älä imetä Biktarvy-hoidon aikana, sillä jotkin tämän lääkkeen vaikuttavista aineista erittyvät äidinmaitoon. Imettämistä ei suositella HIV-positiivisille naisille, koska HIV-infektio saattaa tarttua lapseen äidinmaidon välityksellä. Jos imetät tai harkitset imettämistä, **keskustele asiasta lääkärin kanssa mahdollisimman pian**.

Ajaminen ja koneiden käyttö

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

Biktarvy sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Biktarvy-valmistetta otetaan

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

Biktarvy-tabletteja on kahta vahvuutta. Lääkäri määrää sinulle ikäsi ja painosi mukaan sopivan tabletin.

Suositeltu annos on:

Aikuiset, nuoret ja vähintään 25 kg painavat lapset: yksi tabletti joka päivä aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan (yksi 50 mg / 200 mg / 25 mg tabletti).

Kitkerän maun vuoksi kalvopäällysteisiä tabletteja ei ole suositeltavaa pureskella eikä murskata. Jos sinun on vaikeaa niellä tabletti kokonaisuena, voit jakaa tabletin kahtia. Ota molemmat puolikkaat peräkkäin, jotta saat koko annoksen. Älä säilytä halkaistua tablettia.

Biktarvy-valmisteeseen 30 päivän läpipainopakkaus sisältää neljä 7 tabletin läpipainolevyä ja yhden 2 tabletin läpipainolevyn. Jotta lääkkeen ottamisen seuraaminen olisi helpompaa 30 päivän aikana, 7 tabletin läpipainolevyihin on painettu viikonpäivät ja voit kirjoittaa asianmukaiset viikonpäivät muistiin 2 tabletin läpipainolevyyn.

90 päivän monipakkaus sisältää kolme 30 päivän läpipainopakkausta.

→ Kysy lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta neuvoa, jos käytät:

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

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

Jos saat dialyysihoitoa, ota päivittäinen Biktarvy-annoksesi dialyysin jälkeen.

Jos otat enemmän Biktarvy-valmistetta kuin sinun pitäisi

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

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

Jos unohdat ottaa Biktarvy-valmistetta

On tärkeää, ettet unohda yhtäkään Biktarvy-annosta.

Jos unohdat annoksen:

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

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

Älä lopeta Biktarvy-valmisteen ottamista

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

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

Jos sinulla on HIV-infektion lisäksi myös hepatiitti B -infektio, on erityisen tärkeää, että et lopeta Biktarvy-hoitoa keskustelematta asiasta ensin lääkärin kanssa. Sinulta joudutaan mahdollisesti ottamaan verikokeita useiden kuukausien ajan hoidon lopettamisen jälkeen. Joillakin potilailla, joilla on pitkälle edennyt maksasairaus tai kirroosi, hoidon lopettamista ei suositella, sillä se saattaa johtaa hepatiitin pahenemiseen, mikä saattaa olla hengenvaarallista.

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

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

Mahdolliset haittavaikutukset: kerro lääkärille välittömästi

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

- sydämentykytystä, vapinaa tai ylivilkkautta.

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

Yleiset haittavaikutukset

(voivat ilmetä alle 1 potilaalla kymmenestä)

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

Melko harvinaiset haittavaikutukset

(voivat ilmetä alle 1 potilaalla sadasta)

- anemia
- oksentelu
- vatsakipu
- ruuansulatusongelmat, jotka ilmenevät epämiellyttävänä olona aterioiden jälkeen (*dyspepsia*)
- ilmavaivat
- kasvojen, huulten, kielen tai kurkun turpoaminen (*angioedeema*)
- kutina
- ihottuma
- nokkosihottuma (*urtikaria*)
- nivelkipu (*artralgia*)
- itsemurha-ajatukset ja itsemurhayritys (etenkin potilailla, joilla on aiemmin ollut masennus tai mielenterveysongelmia)
- ahdistus
- unihäiriöt

Verikokeissa saatetaan myös havaita:

- suurenneita bilirubiini- ja/tai seerumin kreatiniiniarvoja veressä

Harvinaiset haittavaikutukset

(voivat ilmetä alle 1 potilaalla tuhannesta)

- Stevens–Johnsonin oireyhtymä (SJS) on vakava, hengenvaarallinen sairaus, joka yleensä alkaa flunssan kaltaisilla oireilla. Muutaman päivän kuluttua ilmenee muita oireita, joita voivat olla
 - kivulias punainen tai purppuranvärinen iho, joka näyttää palaneelta ja hilseilee
 - rakkulat iholla, suussa, nenässä ja sukuelimissä
 - punaiset, kivuliaat, vetistävät silmät.

→ Jos sinulla on mikä tahansa näistä oireista, lopeta heti lääkkeen käyttö ja kerro asiasta lääkäriille välittömästi.

→ Jos jokin haittavaikutuksista muuttuu vakavaksi, kerro asiasta lääkäriille.

Muita vaikutuksia, joita saattaa ilmetä HIV-hoidon aikana

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

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

→ Jos havaitset jonkin näistä oireista, ota yhteyttä lääkäriin.

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

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

5. Biktarvy-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Purkki

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

Läpipainopakkaus

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Älä käytä, jos läpipainopakkauksen päällä oleva alumiinikalvo on rikki tai lävistetty.

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Biktarvy sisältää

Vaikuttavat aineet ovat biktograviiri, emtrisitabiini ja tenofoviirialafenamidi. Yksi Biktarvy 50 mg / 200 mg / 25 mg tabletti sisältää biktograviirinatriumia määrän, joka vastaa 50 mg:aa biktograviiria, emtrisitabiinia 200 mg ja tenofoviirialafenamidifumaraattia määrän, joka vastaa 25 mg:aa tenofoviirialafenamidia.

Muut aineet ovat

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa (E460), kroskarmelloosinatrium (E468), magnesiumstearaatti (E470b).

Kalvopäällyste

Polyvinyylialkoholi (E203), titaanidioksidi (E171), makrogoli (E1521), talkki (E553b), punainen rautaoksidi (E172), musta rautaoksidi (E172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Kalvopäällysteiset Biktarvy 50 mg / 200 mg / 25 mg tabletit ovat purppuranruskeita, kapselin muotoisia tabletteja, joissa on toisella puolella merkintä ”GSI” ja toisella puolella merkintä ”9883”.

Tabletit voidaan toimittaa joko purkissa tai läpipainopakkauksessa. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Purkki

Biktarvy toimitetaan 30 tablettia sisältävässä purkissa sekä pakkauksessa, jossa on 3 purkkia, joista kussakin on 30 tablettia. Kukin purkki sisältää silikageelikuivausainetta, joka täytyy säilyttää purkissa suojaamassa tabletteja. Silikageelikuivausaine on pakattu erilliseen pussiin tai säiliöön eikä sitä saa niellä.

Läpipainopakkaus

Biktarvy 50 mg / 200 mg / 25 mg tabletteja toimitetaan myös 30 tablettia sisältävässä läpipainopakkauksessa sekä monipakkauksessa, jossa on 3 pakkausta, joista kussakin on 30 tablettia. Kukin yksittäinen pakkaus sisältää neljä läpipainolevyä, joista kussakin on 7 tablettia, ja yhden läpipainolevyn, jossa on 2 tablettia. Kukin läpipainokolo sisältää kuivausainetta, jota ei saa poistaa eikä niellä.

Myyntiluvan haltija

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium 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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

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