

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg filmtabletta
Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg filmtabletta

30 mg biktegravirnak megfelelő biktegravir-nátriumot, 120 mg emtricitabint és 15 mg tenofovir-alafenamidnak megfelelő tenofovir-alafenamid-fumarátot tartalmaz filmtablettánként.

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg filmtabletta

50 mg biktegravirnak megfelelő biktegravir-nátriumot, 200 mg emtricitabint és 25 mg tenofovir-alafenamidnak megfelelő tenofovir-alafenamid-fumarátot tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg filmtabletta

Rózsaszín, kapszula alakú filmtabletta, melynek egyik oldalán „BVY” felirat szerepel mélynyomással, a másik oldalán pedig bemetszés található. Az egyes tabletták mérete 14 mm × 6 mm. A tablettán lévő bemetszés csak a szétörés elősegítésére és a lenyelés megkönnyítésére szolgál, nem arra, hogy a készítményt egyenlő adagokra ossza.

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg filmtabletta

Lilásbarna, kapszula alakú filmtabletta, melynek egyik oldalán „GSI” felirat, a másik oldalán pedig a „9883”-as szám szerepel mélynyomással. Az egyes tabletták mérete 15 mm × 8 mm.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Biktarvy olyan 1-es típusú humán immundeficiencia vírusfertőzés (HIV-1) kezelésére javallott felnőtteknél, valamint legalább 2 éves és legalább 14 kg testtömegű gyermekeknél, amely sem jelenleg nem mutat, sem korábban nem mutatott virális rezisztenciát az integráz-inhibitorok csoportjával, az emtricitabinnal vagy a tenofovirral szemben (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A terápiát a HIV-fertőzés kezelésében gyakorlott orvosnak kell elkezdeni.

Adagolás

2 éves és annál idősebb, és legalább 14 kg, de kevesebb mint 25 kg testtömegű gyermekek
Naponta egyszer egy Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg filmtabletta.

Felnőttek és legalább 25 kg testtömegű gyermekek
Naponta egyszer egy Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg filmtabletta.

Kihagyott adagok

Ha a beteg a szokásos bevételi időponttól számított 18 órán belül elfelejti bevenni a Biktarvy-adagot, a lehető leghamarabb vegye be a kihagyott adagot, és folytassa a szokásos adagolást.

Ha több mint 18 óra telt el a Biktarvy-adag kihagyása óta, a beteg ne vegye be a kihagyott adagot, hanem egyszerűen folytassa a szokásos adagolást.

Ha a Biktarvy bevitelét követő 1 órán belül a beteg hány, be kell vennie egy másik tablettát. Ha a Biktarvy bevitelét követő 1 órán túl a beteg hány, nem kell újabb adagot bevennie a következő szokásos bevételi időpontig.

Különleges betegcsoportok

Idősek

65 éves és idősebb betegeknel nem szükséges a Biktarvy dózisának módosítása (lásd 4.8 és 5.2 pont).

Májkárosodás

Enyhe (Child–Pugh A stádium) vagy közepesen súlyos (Child–Pugh B stádium) májkárosodásban szenvedő betegeknel nem szükséges a Biktarvy dózisának módosítása. A Biktarvy-t nem vizsgálták súlyos májkárosodásban (Child–Pugh C stádium) szenvedő betegeknel, ezért a Biktarvy alkalmazása nem ajánlott súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknel (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Vesekárosodás

Legalább 30 ml/perc becsült kreatinin clearance-szel (CrCl) rendelkező, legalább 35 kg testtömegű betegeknel nem szükséges a Biktarvy dózisának módosítása.

Végstádiumú vesebetegségben szenvedő, tartósan haemodialysis kezelésben részesülő felnőtt betegeknel (becsült kreatinin clearance <15 ml/perc) nincs szükség a Biktarvy dózisának módosítására. A Biktarvy alkalmazását azonban ezeknel a betegeknel általában kerülni kell, és csak akkor adható, ha a potenciális előnyök meghaladják a lehetséges kockázatokat (lásd 4.4 és 5.2 pont). A haemodialysis-kezelés napján a Biktarvy napi dózisát a haemodialysis-kezelést követően kell alkalmazni.

A Biktarvy alkalmazását kerülni kell azoknál a betegeknel, akiknel a becsült kreatinin clearance ≥ 15 ml/perc és <30 ml/perc, tartósan haemodialysis-kezelésben nem részesülők esetén pedig < 15 ml/perc, mivel ezen betegpopulációk esetében a Biktarvy biztonságosságát nem igazolták (lásd 5.2 pont).

35 kg-nál kisebb testtömegű, vesekárosodásban szenvedő betegeknel, valamint 18 évesnél fiatalabb, végstádiumú vesebetegségben szenvedő gyermek és serdülő betegek esetében az adagolási javaslatokhoz nem állnak rendelkezésre adatok.

Gyermekek és serdülők

A Biktarvy biztonságosságát és hatásosságát 2 évesnél fiatalabb és 14 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknel nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A Biktarvy étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül is bevehető (lásd 5.2 pont).

A keserű íz miatt a filmtablettát nem javasolt szétrágni vagy összetörni. Azoknál a betegeknel, akik nem képesek a tablettát egészben lenyelni, a tablettát ketté lehet osztani és a két felet egymás után bevenni, de gondoskodni kell arról, hogy a teljes adagot azonnal bevegék.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Együttes alkalmazás rifampicinnel vagy közösleges orbáncfűvel (*Hypericum perforatum*) (lásd 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

HIV-vel és hepatitis B vagy C vírussal egyidejűleg fertőzött betegek

A krónikus hepatitis B-ben vagy C-ben szenvedő betegeket, akik antiretrovirális kezelést kapnak, fokozottan veszélyeztetik a súlyos, esetenként végzetes kimenetelű hepaticus mellékhatások.

HIV-1-gyel és hepatitis C-vírussal (HCV) egyidejűleg fertőzött betegeknél korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre a Biktarvy biztonságosságára és hatásosságára vonatkozóan.

A Biktarvy tenofovir-alafenamidot tartalmaz, amely aktivitást mutat a hepatitis B-vírus (HBV) ellen.

A Biktarvy-kezelés befejezése HIV-vel és HBV-vel egyidejűleg fertőzött betegek hepatitisének súlyos akut exacerbációjával járhat. A HIV-vel és HBV-vel egyidejűleg fertőzött betegek állapotát a Biktarvy-kezelés befejezése után klinikai és laboratóriumi vizsgálatok segítségével több hónapon át gondosan monitorozni kell.

Májkárosodás

A Biktarvy biztonságosságát és hatásosságát jelentős májműködési zavarban szenvedő betegeknél nem igazolták.

A már korábban fennálló májműködési zavarban, többek között krónikus aktív hepatitisben szenvedő betegeknél gyakrabban fordulnak elő májműködési zavarok a kombinált antiretrovirális terápia (*combination antiretroviral therapy*, CART) ideje alatt, ezért állapotukat a szokásos gyakorlat szerint monitorozni kell. A májbetegség súlyosbodására utaló jelek esetén mérlegelendő a kezelés felfüggesztése vagy megszakítása.

Testtömeg- és anyagcsere-paraméterek

Az antiretrovirális terápia során testtömeg-növekedés, vérlipid- és vércukorszint-emelkedés fordulhat elő. Ezek a változások részben összefügghetnek a betegség kontrolljával és az életmóddal. A lipidek és a testtömeg tekintetében egyes esetekben bizonyíték van a kezelés hatására vonatkozóan. A vérlipid- és a vércukorszintek rendszeres ellenőrzését illetően lásd a rendelkezésre álló HIV-kezelési irányelveket. A lipid-rendellenességeket klinikailag megfelelő módon kell kezelni.

Mitokondriális diszfunkció *in utero* expozíciót követően

A nukleozid/nukleotid-analógok különböző mértékben befolyásolhatják a mitokondriális funkciót, ami a sztavudin, a didanozin és a zidovudin esetében a legkifejezettebb. Mitokondriális diszfunkcióról számoltak be azoknál a HIV-negatív csecsemőknél, akik *in utero* és/vagy a születés után nukleozidanalóg-expozíciónak voltak kitéve. Ezek az esetek túlnyomórészt zidovudint tartalmazó kezelésekkel összefüggésben léptek fel. A legfontosabb jelentett mellékhatások hematológiai eltérések (anaemia, neutropenia) és anyagcserezavarok (hyperlactataemia, hyperlipasaemia) voltak. Ezek a mellékhatások gyakran csak átmenetiek voltak. Ritkán késői neurológiai zavarról is beszámoltak (hypertonia, görcs, viselkedési zavarok). Egyelőre nem ismert, hogy átmeneti vagy tartós neurológiai zavarról van-e szó. Ezeket az eredményeket minden olyan, *in utero* nukleozid/nukleotidanalóg-expozíciónak kitett gyermeknél figyelembe kell venni, akiknél ismeretlen etiológiájú, súlyos klinikai tünetek, különösen neurológiai tünetek jelentkeznek. Ezek az eredmények nem befolyásolják az

antiretrovirális terápiára vonatkozó nemzeti ajánlásokat, amelyeket terhes nők számára, a HIV vertikális átvitelének megelőzése céljából dolgoztak ki.

Immunreaktivációs szindróma

Súlyos immunhiányban szenvedő, HIV-fertőzött betegekben a CART megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunistá patogénekkel szemben gyulladásos reakció léphet fel, ami súlyos klinikai állapot kialakulásához, vagy a tünetek súlyosbodásához vezethet. Ilyen reakciót általában a CART indítása utáni első hetekben vagy hónapokban figyeltek meg. Főbb példák közé tartozik a cytomegalovírus retinitis, a generalizált és/vagy fokális mycobacterium fertőzések, valamint a *Pneumocystis jirovecii* okozta pneumonia. Minden gyulladásos tünetet ki kell vizsgálni, illetve szükség esetén kezelni kell.

Autoimmun betegségek (például Graves–Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulásáról szintén beszámoltak az immunreaktivációs szindróma keretében, ugyanakkor a kialakulásukig eltelt idő a beszámolók szerint jelentős eltéréseket mutat, és ezek az események a kezelés megkezdése után több hónappal is felléphetnek.

Opportunista fertőzések

A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy a Biktarvy, illetve semmilyen más antiretrovirális kezelés nem alkalmas a HIV-fertőzés meggyógyítására, és továbbra is jelentkezhetnek opportunistá fertőzések és a HIV-fertőzés egyéb szövődményei. Ezért a betegeket a HIV-vel összefüggő betegségek kezelésében jártas orvosoknak szoros klinikai megfigyelés alatt kell tartaniuk.

Osteonecrosis

Annak ellenére, hogy az etiológiája multifaktoriálisnak tekintendő (beleértve a kortikoszteroidok használatát, az alkoholfogyasztást, a súlyos immunszuppressziót és a magasabb testtömegindexet), osteonecrosisos eseteket leginkább előrehaladott HIV-betegségben szenvedő és/vagy hosszú távú CART-ban részesült betegeknél jelentettek. A betegeknek tanácsolni kell, hogy forduljanak orvoshoz, amennyiben ízületi fájdalmat, ízületi merevséget, illetve mozgási nehézséget észlelnek.

Nephrotoxicitás

A forgalomba hozatal után a tenofovir-alafenamidot tartalmazó készítményekkel kapcsolatban vesekárosodásról számoltak be, beleértve az akut veseelégtelenséget és a proximális renális tubulopathiát. A tenofovir-alafenamid adagolásából eredő kis koncentrációjú tartós tenofovir-expozíció okozta nephrotoxicitás potenciális kockázata nem zárható ki (lásd 5.3 pont).

A Biktarvy-kezelés előtt vagy annak megkezdésekor a vesefunkciót minden betegnél javasolt megvizsgálni, majd a kezelés során klinikailag megfelelően monitorozni kell. A Biktarvy-kezelés abbahagyását mérlegelni kell azoknál a betegeknél, akiknél bizonyított a vesefunkció klinikailag jelentős károsodása vagy proximális renális tubulopathia.

Végstádiumú vesebetegségben szenvedő, tartósan haemodialysisben részesülő betegek

A Biktarvy alkalmazását általában kerülni kell, de adható végstádiumú vesebetegségben szenvedő (becsült CrCl <15 ml/perc), tartósan haemodialysisben részesülő felnőtteknek, ha a potenciális előnyök meghaladják a lehetséges kockázatokat (lásd 4.2 pont). Egy vizsgálatban, amely során emtricitabin + tenofovir-alafenamid és elvitegravir + kobicisztát kombinációt alkalmaztak fix dózisé kombinált tablettá formájában (E/C/F/TAF) végstádiumú vesebetegségben szenvedő (becsült CrCl <15 ml/perc), tartósan haemodialysisben részesülő HIV-1 fertőzött felnőtteknél, a hatásosság 96 héten át fennmaradt, de az emtricitabin-expozíció szignifikánsan magasabb volt, mint az ép vesefunkciójú betegeknél. A hatásosság a vizsgálat kiterjesztési időszakában is fennmaradt, mely során 10 beteget átállítottak Biktarvy-kezelésre 48 hétig. Bár újabb mellékhatásokat nem észleltek, a

fokozott emtricitabin-expozíció következményeire vonatkozóan biztos megállapításokat nem lehet tenni (lásd 4.8 és 5.2 pont).

Egyidejű alkalmazás más gyógyszerekkel vagy étrend-kiegészítőkkel

A Biktarvy nem alkalmazható együtt antacidumokkal, magnéziumot, alumíniumot, cinket vagy vasat tartalmazó orális gyógyszerekkel vagy étrend-kiegészítőkkel éhgyomorra. A Biktarvy-t legalább 2 órával a magnéziumot és/vagy alumíniumot tartalmazó antacidumok, orális gyógyszerek vagy étrend-kiegészítők előtt, illetve étkezés közben történő bevételkor 2 órával azok után kell bevenni. A Biktarvy-t legalább 2 órával a vasat és/vagy cinket tartalmazó étrend-kiegészítők előtt kell bevenni, illetve étkezés közben bármikor azokkal együtt is bevehető (lásd 4.5 pont).

Terhes betegeknél a polivalens kationt tartalmazó antacidumok, orális gyógyszerek vagy étrend-kiegészítők együttes alkalmazása esetén az adagolás módosítása javasolt (lásd 4.5 pont).

Bizonyos gyógyszerek nem alkalmazhatók együtt a Biktarvy-val: atazanavir, karbamazepin, ciklosporin (iv. vagy szájon át történő), oxkarbazepin, fenobarbitál, fenitoin, rifabutin, rifapentin, illetve szukralfát.

A Biktarvy nem alkalmazható együtt más antiretrovirális gyógyszerekkel.

Gyermekek és serdülők

A gerinc és a teljes test fej nélküli régiójában mért (TBLH) csontsűrűség (BMD) csökkenéséről ($\geq 4\%$) számoltak be 3 és < 12 év közötti betegeknél, akik tenofovir-alafenamidot tartalmazó gyógyszereket kaptak 48 héten át (lásd 4.8 pont). A BMD változásának a növekvő csontozatra gyakorolt hosszú távú hatásai, beleértve a törés kockázatát is, nem tisztázottak. A kezelés ideje alatti megfelelő monitorozásról javasolt multidiszciplináris megközelítéssel dönteni.

Segédanyagok

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

A Biktarvy nem alkalmazható tenofovir-alafenamidot, tenofovir-dizoproxilt, lamivudint vagy adefovir-dipivoxilt tartalmazó, HBV-fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszerekkel egyidejűleg.

Biktegravir

A biktegravir a CYP3A és az UGT1A1 szubsztrátja. A biktegravir és a CYP3A-t, valamint az UGT1A1-et egyaránt erősen indukáló gyógyszerek, például a rifampicin és a közönséges orbáncfű együttes alkalmazása jelentősen csökkentheti a biktegravir plazmakoncentrációját, ami a Biktarvy terápiás hatásának csökkenését és rezisztencia kialakulását eredményezheti, ezért az egyidejű alkalmazás ellenjavallt (lásd 4.3 pont). Mivel a biktegravir és mind a CYP3A-t, mind az UGT1A1-et erősen gátló gyógyszerek, például az atazanavir egyidejű alkalmazása jelentősen növelheti a biktegravir plazmakoncentrációját, az egyidejű alkalmazás nem ajánlott.

A biktegravir mind a P-gp, mind a BCRP szubsztrátja. Ennek a klinikai relevanciáját még nem állapították meg. Ezért körültekintés ajánlott, ha a biktegravirt a P-gp-t és/vagy a BCRP-t ismertén gátló gyógyszerekkel (például makrolidokkal, ciklosporinnal, verapamillal, dronedaronnal, glekaprevirrel/pibrentasvirral) kombinálják (lásd még az alábbi táblázatban is).

A biktegravir *in vitro* gátolja az organikuskation-transzporter 2-t (OCT2), valamint a multidrug- és toxinextrúziós transzporter 1-et (MATE1). A Biktarvy és az OCT2- és MATE1-szubsztrát metformin egyidejű alkalmazása nem eredményezte a metformin-expozíció klinikailag jelentős fokozódását. A Biktarvy alkalmazható OCT2- és MATE1-szubsztrátokkal együtt.

A biktegravir *in vivo* nem gátolja és nem is serkenti a CYP-t.

Emtricitabin

In vitro és klinikai gyógyszerkölsönhatás-vizsgálatok azt igazolták, hogy az emtricitabin és egyéb gyógyszerek közötti, CYP-mediált interakciók valószínűsége csekély. Az emtricitabin együttes alkalmazása olyan gyógyszerekkel, amelyek aktív tubularis szekréció útján választódnak ki, növelheti az emtricitabin és/vagy az együtt alkalmazott gyógyszer koncentrációját. A vesefunkciót csökkentő gyógyszerek emelhetik az emtricitabin koncentrációját.

Tenofovir-alafenamid

A tenofovir-alafenamidot a P-glikoprotein (P-gp) és az emlőrák-rezisztencia fehérje (*breast cancer resistance protein*, BCRP) szállítja. A Biktarvy, valamint a P-gp és a BCRP aktivitását erősen befolyásoló gyógyszerek együttes alkalmazása változásokat idézhet elő a tenofovir-alafenamid felszívódásában. A P-gp aktivitását indukáló gyógyszerek (például rifabutin, karbamazepin, fenobarbitál) várhatóan csökkentik a tenofovir-alafenamid felszívódását, ami a tenofovir-alafenamid csökkent plazmakoncentrációját eredményezheti, ezáltal a Biktarvy terápiás hatásának megszűnéséhez és rezisztencia kialakulásához vezethet. A Biktarvy és a P-gp, illetve a BCRP aktivitását gátló egyéb gyógyszerek együttes alkalmazása fokozhatja a tenofovir-alafenamid felszívódását, és növelheti a plazmakoncentrációját.

A tenofovir-alafenamid *in vivo* nem inhibitora vagy induktora a CYP3A enzimnek.

Egyéb interakciók

A Biktarvy vagy egyedi összetevője (összetevői), valamint az együttesen alkalmazott gyógyszerek között fellépő interakciók az 1. táblázatban kerülnek felsorolásra (az emelkedést „↑”, a csökkenést „↓”, a változatlan állapotot „↔” jelzi; minden „nincs hatás” tartomány 70% és 143% közötti).

1. táblázat: A Biktarvy vagy egyedi összetevője (összetevői), valamint más gyógyszerek között fellépő interakciók

Gyógyszerek terápiás terület/lehetséges interakciós mechanizmus szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások. Az AUC-, C _{max} - és C _{min} -értékekben bekövetkezett átlagos százalékos változás	A Biktarvy-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
GYÓGYNÖVÉNYKÉSZÍTMÉNYEK		
Közönséges orbáncfű (<i>Hypericum perforatum</i>) (a CYP3A, az UGT1A1 és a P-gp indukciója)	A Biktarvy egyik összetevőjével sem vizsgálták az interakciót. Az együttes alkalmazás csökkentheti a biktegravir és a tenofovir-alafenamid plazmakoncentrációját.	A közönséges orbáncfűvel együtt történő alkalmazás ellenjavallt a közönséges orbáncfűnek a Biktarvy biktegravir összetevőjére kifejtett hatása miatt.

Gyógyszerek terápiás terület/lehetséges interakciók mechanizmus szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások. Az AUC-, C _{max} - és C _{min} -értékekben bekövetkezett átlagos százalékos változás	A Biktarvy-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
FERTŐZÉSELLENES SZEREK		
Antimikobakteriális szerek		
Rifampicin (600 mg, naponta egyszer), biktegravir ¹ (a CYP3A, az UGT1A1 és a P-gp indukciója)	Biktegravir: AUC: ↓ 75% C _{max} : ↓ 28% A tenofovir-alafenamiddal való interakciót nem vizsgálták. A rifampicinnel történő együttes alkalmazás csökkentheti a tenofovir-alafenamid plazmakoncentrációját.	Az együttes alkalmazás a rifampicinnek a Biktarvy biktegravir összetevőjére kifejtett hatása miatt ellenjavallt.
Rifabutin (300 mg naponta egyszer), biktegravir ¹ (a CYP3A és a P-gp indukciója)	Biktegravir: AUC: ↓ 38% C _{min} : ↓ 56% C _{max} : ↓ 20% A tenofovir-alafenamiddal való interakciót nem vizsgálták. A rifabutinnal történő együttes alkalmazás csökkentheti a tenofovir-alafenamid plazmakoncentrációját.	Az együttes alkalmazás a tenofovir-alafenamid koncentrációjának várható csökkenése miatt nem ajánlott.
Rifapentin (a CYP3A és a P-gp indukciója)	A Biktarvy egyik összetevőjével sem vizsgálták az interakciót. A rifapentinnel történő együttes alkalmazás csökkentheti a biktegravir és a tenofovir-alafenamid plazmakoncentrációját.	Együttes alkalmazás nem ajánlott.
HIV-1 elleni antivirális szerek		
Atazanavir (300 mg naponta egyszer), kobicisztát (150 mg naponta egyszer), biktegravir ¹ (a CYP3A, az UGT1A1 és a P-gp/BCRP gátlása)	Biktegravir: AUC: ↑ 306% C _{max} : ↔	Együttes alkalmazás nem ajánlott.
Atazanavir (400 mg naponta egyszer), biktegravir ¹ (a CYP3A és az UGT1A1 gátlása)	Biktegravir: AUC: ↑ 315% C _{max} : ↔	

Gyógyszerek terápiás terület/lehetséges interakciók mechanizmus szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások. Az AUC-, C _{max} - és C _{min} -értékekben bekövetkezett átlagos százalékos változás	A Biktarvy-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Hepatitis C-vírus elleni antivirális szerek		
Ledipasvir/szofoszbuvir (90 mg/400 mg naponta egyszer), biktegravir/emtricitabin/tenofovir-alafenamid ²	Biktegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir-alafenamid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Ledipasvir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Szofoszbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Szofoszbuvir metabolit GS-331007: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Együttes alkalmazáskor nem szükséges a dózis módosítása.

Gyógyszerek terápiás terület/lehetséges interakciós mechanizmus szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások. Az AUC-, C _{max} - és C _{min} -értékekben bekövetkezett átlagos százalékos változás	A Biktarvy-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir (400/100/100 + 100 mg ³ naponta egyszer), biktegravir/emtricitabin/tenofovir-alafenamid (a P-gp/BCRP gátlása)	Biktegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir-alafenamid: AUC: ↑ 57% C _{max} : ↑ 28% Szofoszbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Szofoszbuvir metabolit GS-331007: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Velpataszvir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Voxilaprevir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Együttes alkalmazáskor nem szükséges a dózis módosítása.
Antifungális szerek		
Vorikonazol (300 mg naponta kétszer), biktegravir ¹ (a CYP3A gátlása)	Biktegravir: AUC: ↑ 61% C _{max} : ↔	Együttes alkalmazáskor nem szükséges a dózis módosítása.
Itrakonazol Pozakonazol (a P-gp/BCRP gátlása)	A Biktarvy egyik összetevőjével sem vizsgálták az interakciót. Az itraconazollal vagy pozakonazollal történő együttes alkalmazás növelheti a biktegravir plazmakoncentrációját.	
Makrolidok		
Azitromicin Klaritromicin (a P-gp gátlása)	Az interakciót nem vizsgálták. Az azitromicinnel vagy klaritromicinnel történő együttes alkalmazás növelheti a biktegravir plazmakoncentrációját.	Körültekintés ajánlott ezeknek a gyógyszereknek a Biktarvy biktegravir összetevőjére kifejtett lehetséges hatása miatt.

Gyógyszerek terápiás terület/lehetséges interakciók mechanizmus szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások. Az AUC-, C _{max} - és C _{min} -értékekben bekövetkezett átlagos százalékos változás	A Biktarvy-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
ANTI-KONVULZÍV SZEREK		
Karbamazepin (100 mg-ról naponta kétszer 300 mg-ra felittrálva), emtricitabin/tenofovir-alafenamid ⁴ (a CYP3A, az UGT1A1 és a P-gp indukciója)	Tenofovir-alafenamid: AUC: ↓ 54% C _{max} : ↓ 57% A biktegravirral nem vizsgálták az interakciót. A karbamazepinnel együtt történő alkalmazás csökkentheti a biktegravir plazmakoncentrációját.	Együttes alkalmazás nem ajánlott.
Oxkarbazepin Fenobarbitál Fenitoin (a CYP3A, az UGT1A1 és a P-gp indukciója)	A Biktarvy egyik összetevőjével sem vizsgálták az interakciót. Az oxkarbazepinnel, fenobarbitállal vagy fenitoinnal történő együttes alkalmazás csökkentheti a biktegravir és a tenofovir-alafenamid plazmakoncentrációját.	Együttes alkalmazás nem ajánlott.
ANTACIDUMOK, KIEGÉSZÍTŐ KÉSZÍTMÉNYEK ÉS PUFFERELT GYÓGYSZEREK		
Magnézium/alumínium tartalmú antacid szuszpenzió (20 ml egyszeri adag ⁵), biktegravir (kelátképzés polivalens kationokkal)	Biktegravir (antacid szuszpenzió 2 órával korábban, éhgyomorral): AUC: ↓ 52% C _{max} : ↓ 58% Biktegravir (antacid szuszpenzió 2 órával később, éhgyomorral): AUC: ↔ C _{max} : ↔ Biktegravir (egyszerre történő alkalmazás, éhgyomorral): AUC: ↓ 79% C _{max} : ↓ 80% Biktegravir (egyszerre történő alkalmazás, étkezéssel): AUC: ↓ 47% C _{max} : ↓ 49%	<i>Nem terhes betegek:</i> A Biktarvy nem vehető be egy időben magnéziumot és/vagy alumíniumot tartalmazó antacidumokkal vagy étrend-kiegészítőkkel, mivel ez várhatóan jelentősen csökkentené a biktegravir-expozíciót (lásd 4.4 pont). A Biktarvy-t legalább 2 órával a magnéziumot és/vagy alumíniumot tartalmazó antacidumok vagy étrend-kiegészítők előtt, illetve étkezés közben történő bevitelkor 2 órával azok után kell bevenni. <i>Terhes betegek:</i> A Biktarvy-t legalább 2 órával az alumíniumot és/vagy magnéziumot tartalmazó antacidumok vagy étrend-kiegészítők előtt, vagy azok után 6 órával kell bevenni, étkezéstől függetlenül.

Gyógyszerek terápiás terület/lehetséges interakciók mechanizmus szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások. Az AUC-, C _{max} - és C _{min} -értékekben bekövetkezett átlagos százalékos változás	A Biktarvy-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Cink (kelátképzés polivalens kationokkal)	A Biktarvy egyik összetevőjével sem vizsgálták az interakciót. Az együttes alkalmazás csökkentheti a biktegravir plazmakoncentrációját.	<i>Nem terhes betegek:</i> A Biktarvy-t legalább 2 órával a cinket tartalmazó orális gyógyszerek vagy étrend-kiegészítők előtt kell bevenni, illetve étkezés közben bármikor azokkal együtt is bevehető. <i>Terhes betegek:</i> A Biktarvy-t legalább 2 órával a cinket tartalmazó orális gyógyszerek vagy étrend-kiegészítők bevétele előtt, vagy azok után legalább 6 órával kell bevenni, illetve a Biktarvy és a cinket tartalmazó orális gyógyszerek vagy étrend-kiegészítők étkezés közben bármikor együtt is bevehetőek.
Vas-fumarát (324 mg egyszeri adag), biktegravir (kelátképzés polivalens kationokkal)	Biktegravir (egyszerre történő alkalmazás, éhgyomorra): AUC: ↓ 63% C _{max} : ↓ 71% Biktegravir (egyszerre történő alkalmazás, étkezéssel): AUC: ↔ C _{max} : ↓ 25%	<i>Nem terhes betegek:</i> A Biktarvy-t legalább 2 órával a vasat tartalmazó orális gyógyszerek vagy étrend-kiegészítők előtt kell bevenni, illetve étkezés közben bármikor azokkal együtt is bevehető. <i>Terhes betegek:</i> A Biktarvy-t legalább 2 órával a vasat tartalmazó orális gyógyszerek vagy étrend-kiegészítők előtt, vagy azok után 6 órával kell bevenni, illetve a Biktarvy és a vasat tartalmazó orális gyógyszerek vagy étrend-kiegészítők étkezés közben bármikor együtt is bevehetőek.
Kalcium-karbonát (1200 mg egyszeri adag), biktegravir (kelátképzés polivalens kationokkal)	Biktegravir (egyszerre történő alkalmazás, éhgyomorra): AUC: ↓ 33% C _{max} : ↓ 42% Biktegravir (egyszerre történő alkalmazás, étkezéssel): AUC: ↔ C _{max} : ↔	<i>Nem terhes betegek:</i> A Biktarvy és kalciumtartalmú orális gyógyszerek vagy étrend-kiegészítők bevehetőek egy időben, étkezéstől függetlenül. <i>Terhes betegek:</i> A Biktarvy-t legalább 2 órával a kalciumtartalmú orális gyógyszerek vagy étrend-kiegészítők előtt, vagy azok után 6 órával kell bevenni, illetve a Biktarvy és a kalciumtartalmú orális gyógyszerek vagy étrend-kiegészítők étkezés közben bármikor együtt is bevehetőek.
Szukralfát (kelátképzés polivalens kationokkal)	A Biktarvy egyik összetevőjével sem vizsgálták az interakciót. Az együtt történő alkalmazás csökkentheti a biktegravir plazmakoncentrációját.	Együttes alkalmazás nem ajánlott.

Gyógyszerek terápiás terület/lehetséges interakciós mechanizmus szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások. Az AUC-, C _{max} - és C _{min} -értékekben bekövetkezett átlagos százalékos változás	A Biktarvy-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
ANTIDEPRESSZÁNSOK		
Szertralin (50 mg-os egyszeri adag), tenofovir-alafenamid ⁶	Tenofovir-alafenamid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Szertralin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Nincs várható interakció biktgravirral és emtricitabinnal.	Együttes alkalmazás esetén dózismódosítás nem szükséges.
IMMUNSZUPPRESSZÍV SZEREK		
Ciklosporin (iv. vagy szájon át történő alkalmazás) (P-gp-gátlás)	A Biktarvy egyik összetevőjével sem végeztek interakciós vizsgálatokat. Az (iv. vagy szájon át történő) ciklosporinnal együtt történő alkalmazás várhatóan növeli mind a biktgravir, mind a tenofovir-alafenamid plazmakoncentrációját.	(Iv. vagy szájon át történő) ciklosporinnal együtt történő alkalmazás nem ajánlott. Ha a kombinációra szükség van, akkor klinikai és biológiai monitorozás javasolt (különösen a veseműködését).
ORÁLIS ANTIDIABETIKUMOK		
Metformin (500 mg naponta kétszer), biktgravir/emtricitabin/tenofovir-alafenamid (az OCT2/MATE1 gátlása)	Metformin: AUC: ↑ 39% C _{min} : ↑ 36% C _{max} : ↔	Normál vesefunkciójú betegeknél történő együttes alkalmazás esetén nem szükséges a dózis módosítása. Közepesen súlyos vesekárosodás esetén a biktgravir és a metformin együttes alkalmazásának elkezdésekor szoros monitorozás mérlegelendő, mert ezeknél a betegeknél tejsavas acidózis fokozott kockázata áll fenn. Szükség esetén meg kell fontolni a metformin dózisának módosítását.
ORÁLIS FOGAMZÁSGÁTLÓK		
Norgesztimát (0,180/0,215/0,250 mg naponta egyszer)/etinil-ösztadiol (0,025 mg naponta egyszer), biktgravir ¹	Norelgesztromin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Együttes alkalmazáskor nem szükséges a dózis módosítása.
Norgesztimát (0,180/0,215/0,250 mg naponta egyszer), etinil-ösztadiol (0,025 mg naponta egyszer), emtricitabin/tenofovir-alafenamid ⁴	Norgesztrel: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Etinil-ösztadiol: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
NYUGTATÓK/ALTATÓK		
Midazolám (2 mg, orális szirup, egyszeri adag), biktgravir/emtricitabin/ tenofovir-alafenamid	Midazolám: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Együttes alkalmazáskor nem szükséges a dózis módosítása.

1 Ezt a vizsgálatot 75 mg biktgravir egyszeri alkalmazásával végezték.

2 Ezt a vizsgálatot naponta egyszer 75/200/25 mg biktgravir/emtricitabin/tenofovir-alafenamid alkalmazásával végezték.

3 A vizsgálatot további 100 mg voxilaprevirrel végezték, hogy elérjék a HCV-fertőzött betegeknél várható voxilaprevir-expozíciókat.

- 4 Ezt a vizsgálatot naponta egyszer 200/25 mg emtricitabin/tenofovir-alafenamid alkalmazásával végezték.
- 5 A maximális hatáserősségű antacidum 80 mg alumínium-hidroxidot, 80 mg magnézium-hidroxidot és 8 mg szimetikont tartalmazott ml-enként.
- 6 Ezt a vizsgálatot naponta egyszer 150/150/200/10 mg elvitegravir/kobicisztát/emtricitabin/tenofovir-alafenamid alkalmazásával végezték.

A Biktarvy-val, illetve a Biktarvy összetevőivel végzett gyógyszer-interakciós vizsgálatok alapján nem várható klinikailag jelentős interakció a Biktarvy és a következő hatóanyagok kombinációjakor: amlodipin, atorvasztatin, buprenorfin, drospirenon, famciklovir, famotidin, flutikazon, metadon, naloxon, norbuprenorfin, omeprazol és rozuvasztatin.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Terhes nőknél történő vizsgálat eredményeként rendelkezésre álló nagy mennyiségű adat (több mint 1000, a gyógyszerrel kezelt terhes nőtől származó terhességi eredmény) azt mutatja, hogy az emtricitabin, illetve a tenofovir-alafenamid alkalmazása nem okoz malformációt vagy föto-/neonatalis toxicitást. A biktegravir terhes nőknél történő alkalmazásáról rendelkezésre álló közepes mennyiségű adat (300-1000 terhesség kimenetelének eredménye) nem igazolt malformációt vagy föto-/neonatalis toxicitást.

Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat az emtricitabin esetében a termékenységi paraméterek, a terhesség, fötális fejlődés, szülés vagy posztnatalis fejlődés tekintetében. A biktegravirral és tenofovir-alafenamiddal külön-külön végzett állatkísérletek a termékenységi paraméterekre, terhességre vagy fötális fejlődésre gyakorolt káros hatásokra utaló bizonyítékot nem mutattak (lásd 5.3 pont).

Egy vizsgálatban, amelyet Biktarvy-t kapó terhes nőknél végeztek, a biktegravir, az emtricitabin és a tenofovir-alafenamid expozíciója alacsonyabb volt a terhesség alatt (lásd 5.2. pont).

Ezért a Biktarvy terhesség alatt akkor alkalmazható, ha a lehetséges előny felülmúlja a magzatra nézve fennálló potenciális kockázatot. Ezenkívül a vírusterhelést még szorosabban kell monitorozni a kezelésre vonatkozó irányelveknek megfelelően.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a biktegravir kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Az emtricitabin kiválasztódik a humán anyatejbe. A rendelkezésre álló adatok alapján a tenofovir-alafenamid alacsony koncentrációban kiválasztódik a humán anyatejbe. A relatív csecsemő-dózis (relative infant dose, RID) becsült értéke az anya testtömegéhez igazított dózisának kevesebb mint 0,1%-a. Állatkísérletekben a biktegravirt kimutatták szoptatott patkánykölykök plazmájában, valószínűleg a biktegravir jelenléte miatt a tejben, de ez nem járt hatásokkal a szoptatott utódokra nézve.

A Biktarvy összetevőinek újszülött gyermekre/csecsemőre gyakorolt hatásának megítéléséhez elégtelen mennyiségű információ áll rendelkezésre, ezért a Biktarvy nem alkalmazható a szoptatás alatt.

A HIV-fertőzés csecsemőre való átvitelének elkerülése érdekében ajánlott, hogy a HIV-fertőzött nők ne szoptassák csecsemőjüket.

Termékenység

A termékenységre kifejtett hatással kapcsolatban nem állnak rendelkezésre a Biktarvy embernél történő alkalmazásából származó adatok. Állatkísérletek során a biktegravir, az emtricitabin és a tenofovir-alafenamid nem gyakorolt hatást a párosodásra vagy a termékenységre (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Biktarvy kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy a Biktarvy összetevőivel történő kezelés során szédülést jelentettek (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A korábban nem kezelt, majd Biktarvy-t kapó betegekkel végzett klinikai vizsgálatok kettős vak szakaszában (144. hét) a leggyakrabban jelentett mellékhatások a következők voltak: fejfájás (5%), hasmenés (5%) és hányinger (4%).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások kiértékelése a Biktarvy-val végzett összes II. és III. fázisú vizsgálatból és a forgalomba hozatalt követő tapasztalatokból származó biztonságossági adatokon alapul. A 2. táblázatban szereplő mellékhatások szervrendszer és gyakoriság szerint vannak felsorolva. A gyakoriságok meghatározása a következő: gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$) és ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$).

2. táblázat: A mellékhatások táblázatos felsorolása¹

Gyakoriság	Mellékhatás
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</i>	
Nem gyakori:	anaemia ²
<i>Pszichiátriai kórképek</i>	
Gyakori:	depresszió, szokatlan álmok
Nem gyakori:	suicid gondolatok, öngyilkossági kísérlet (különösen olyan betegeknél, akiknek az anamnesisében depresszió vagy pszichiátriai betegség szerepel), szorongás, alvászavarok
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i>	
Gyakori:	fejfájás, szédülés
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>	
Gyakori:	hasmenés, hányinger
Nem gyakori:	hányás, hasi fájdalom, dyspepsia, flatulencia
<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</i>	
Nem gyakori:	hyperbilirubinaemia
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</i>	
Nem gyakori:	angiooedema ^{3,4} , kiütés, pruritus, urticaria ⁴
Ritka:	Stevens–Johnson-szindróma
<i>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</i>	
Nem gyakori:	arthralgia
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</i>	
Gyakori:	fáradtság
<i>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</i>	
Gyakori:	testtömeg-növekedés

1 Az angiooedema, az anaemia, az urticaria és a Stevens–Johnson-szindróma kivételével (lásd a 2–5. lábjegyzetet) minden mellékhatást a Biktarvy klinikai vizsgálataiban azonosítottak. A gyakoriságok korábban nem kezelt, majd Biktarvy-t kapó betegekkel végzett III. fázisú klinikai vizsgálatok (GS-US-380-1489 és GS-US-380-1490) kettős vak szakaszából (144. hét) származnak.

2 Ezt a mellékhatást nem észlelték az emtricitabin + tenofovir-alafenamidot tartalmazó készítmények klinikai vizsgálataiban, de a más antiretrovirális hatóanyagokkal együtt alkalmazott emtricitabin esetében azonosították klinikai vizsgálatokban vagy a forgalomba hozatalt követően szerzett tapasztalatok során.

3 Ezt a mellékhatást az emtricitabint tartalmazó készítmények esetében a forgalomba hozatalt követő *surveillance* során azonosították.

4 Ezt a mellékhatást a tenofovir-alafenamidot tartalmazó készítmények esetében a forgalomba hozatalt követő *surveillance* során azonosították.

- 5 Ezt a mellékhatást a Biktarvy esetében a forgalomba hozatalt követő *surveillance* során azonosították. A gyakoriságot a 3/X képlet alapján számították, ahol az X a Biktarvynak a klinikai vizsgálatok során kitett alanyok összesített számát (N=3963) jelenti.

Egyes kiválasztott mellékhatások ismertetése

Anyagcsere-paraméterek

Antiretrovirális terápia során a testtömeg és a vérlipid- és vércukorszint megemelkedhet (lásd 4.4 pont).

Immunreaktivációs szindróma

Súlyos immunhiányban szenvedő, HIV-fertőzött betegeknél a CART megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunist fertőzésekkel szemben gyulladásos reakció léphet fel. Autoimmun betegségek (például Graves–Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulásáról szintén beszámoltak, ugyanakkor a kialakulásukig eltelt idő a beszámolók szerint jelentős eltéréseket mutat, és ezek az események a kezelés megkezdése után több hónappal is felléphetnek (lásd 4.4 pont).

Osteonecrosis

Osteonecrosisos esetekről számoltak be, különösen az általánosan ismert rizikófaktorú betegek, az előrehaladott HIV-betegségben szenvedők és a hosszú távú CART-ban részesült betegeknél. Ennek gyakorisága nem ismert (lásd 4.4 pont).

Változások a szérum-kreatininszintben

A biktegravir emeli a szérum-kreatininszintet, mivel gátolja a tubularis kreatininszekréciót, ezeket a változásokat azonban nem tartják klinikailag jelentősnek, mivel nem tükröznék változást a glomerularis filtrációs rátában. A szérum-kreatininszint emelkedése a kezelés 4. hetére következett be, és a 144. hétig stabilan fennmaradt. A GS-US-380-1489-es és a GS-US-380-1490-es vizsgálatban a szérum medián (Q1, Q3) kreatininszintje a Biktarvy, az abakavir/dolutegravir/lamivudin, illetve a dolutegravir + emtricitabin/tenofovir-alafenamid csoportjában rendre 0,11 (0,03, 0,19) mg/dl-rel, (9,7 [2,7, 16,8] μ mol/l), 0,11 (0,04, 0,19) mg/dl-rel (9,7 [3,5, 16,8] μ mol/l), illetve 0,12 (0,06, 0,21) mg/dl-rel (10,6 [5,3, 18,6] μ mol/l) emelkedett meg a kiindulási értékhez képest a 144. hétre. A Biktarvy klinikai vizsgálataiban Biktarvy-t kapó betegeknél renalis mellékhatás miatt nem állítottak le kezelést a 144. hétig.

Változások a bilirubinszintben

A GS-US-380-1489-es és a GS-US-380-1490-es vizsgálatban a korábban nem kezelt, majd 144 hétig Biktarvy-t kapó betegek 17%-ánál az összbilirubinszint emelkedését figyelték meg. Az emelkedések elsősorban 1. fokúak (12%) és 2. fokúak (4%) voltak ($\geq$ a normálérték felső határának 1,0–2,5-szerese), és nem jártak hepaticus mellékhatásokkal vagy más, májjal kapcsolatos laboratóriumi eltérésekkel. Biktarvy-t kapó öt beteg esetében (1%) 3. fokú bilirubinszint-emelkedést figyeltek meg, amely nem hozható összefüggésbe a vizsgálati készítménnyel. A Biktarvy klinikai vizsgálataiban hepaticus mellékhatás miatt nem állítottak le kezelést a 144. hétig.

Gyermekek és serdülők

A Biktarvy biztonságosságát 50, HIV-1-fertőzött 12 és 18 év közötti, $\geq$ 35 kg testtömegű gyermeknél és serdülőnél értékelték 96 héten keresztül (48 hetes fő fázis és 48 hetes kiterjesztés), 50, 6 és 12 év közötti, $\geq$ 25 kg testtömegű gyermeknél 96 héten keresztül (48 hetes fő fázis és 48 hetes kiterjesztés), valamint 22, $\geq$ 2 éves, $\geq$ 14 és $<$ 25 kg testtömegű gyermeknél 24 héten keresztül egy nyílt elrendezésű klinikai vizsgálatban (GS-US-380-1474). Ebben a vizsgálatban nem figyeltek meg új mellékhatásokat a 2 éves vagy idősebb HIV-1-fertőzéssel élő gyermekeknél és serdülőknél, összehasonlítva a HIV-1-fertőzéssel élő felnőtt betegekkel. A vizsgálatban nem gyűjtöttek adatokat a csontsűrűségről vonatkozóan. A gerinc és a TBLH csontsűrűségének (BMD) $\geq$ 4%-os csökkenéséről számoltak be olyan gyermekeknél és serdülőknél, akik más tenofovir-alafenamidot tartalmazó gyógyszereket kaptak 48 héten keresztül (lásd 4.4 pont).

Egyéb különleges betegcsoportok

Egyidejű hepatitis B-fertőzésben szenvedő betegek

16 olyan, egyidejű HIV-/HBV-fertőzésben szenvedő betegnél, aki Biktarvy-kezelést kapott (8 HIV-/HBV-fertőzött, korábban nem kezelt felnőtt a GS-US-380-1490-es vizsgálatban; 8 HIV-/HBV-szupprimált felnőtt a GS-US-380-1878-as vizsgálatban), a Biktarvy biztonságossági profilja hasonló volt, mint a HIV-1-monoinfekcióban szenvedő betegekénél (lásd 5.1 pont).

Idősek

A GS-US-380-1844, GS-US-380-1878 és a kifejezetten 65 éves és idősebb betegek körében lefolytatott GS-US-380-4449 (86 HIV-1 fertőzésben szenvedő, virológiailag szupprimált, 65 éves és idősebb betegek értékelése) vizsgálatokban 111, 65 éves és idősebb beteg kapott Biktarvy-t. Ezeknél a betegekénél a Biktarvy biztonságossági profiljában nem figyeltek meg különbséget.

Vesekárosodásban szenvedő betegek

Az emtricitabin + tenofovir-alafenamid biztonságosságát egy egykarú, nyílt elrendezésű klinikai vizsgálatban (GS-US-292-1825) értékelték, amelyben 55, virológiailag szupresszált, HIV-1-gyel fertőzött, végstádiumú vesebetegségben szenvedő ($eGFR_{CG} < 15$ ml/perc), tartósan haemodialysisben részesülő beteg emtricitabint + tenofovir-alafenamidot kapott elvitegravirral + kobicisztáttal kombinációban, fix dózisú kombinált tableta formájában 96 héten át. A GS-US-292-1825 számú vizsgálat kiterjesztési időszakában 10 beteget áttállítottak Biktarvy-kezelésre 48 hétig. A vizsgálatban újabb mellékhatásokat nem észleltek a végstádiumú vesebetegségben szenvedő, tartós haemodialysisben részesülő betegekénél (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Terhesség

A Biktarvy-t egy olyan klinikai vizsgálatban értékelték, ahol 33, HIV-1-gyel fertőzött, virológiailag szupprimált (HIV-1 RNS < 50 kópia/ml) terhes felnőtt kapott naponta egyszer 50 mg/200 mg/25 mg Biktarvy-t a második vagy harmadik trimesztertől a szülés utánig. A Biktarvy HIV-1-fertőzött felnőtteknél ismert biztonságossági profiljához képest nem volt a biztonságosság szempontjából új megállapítás.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az **V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül**.

4.9 Túladagolás

Túladagolás esetén a betegekénél monitorozni kell a toxicitásra utaló tüneteket (lásd 4.8 pont). A Biktarvy túladagolásának kezelése általános szupportív intézkedésekből áll, amelybe beletartozik az élettani paraméterek monitorozása, valamint a beteg klinikai állapotának megfigyelése.

A Biktarvy túladagolásának nincs specifikus antidotuma. Mivel a biktegravir nagymértékben kötődik plazmafehérjékhez, nem valószínű, hogy haemodialysis vagy peritoneális dialízis útján jelentős mértékben eltávolítható lenne. Az emtricitabin eltávolítható haemodialysis útján. Az emtricitabin adag bevitelét követő 1,5 órán belül megkezdett, és 3 órán át tartó dialízis az emtricitabin dózis 30%-át távolítja el. A tenofovir hatékonyan eltávolítható haemodialysissal, az extrakciós koefficiens megközelítőleg 54%. Nem ismert, hogy az emtricitabin vagy a tenofovir eltávolítható-e peritoneális dialízis útján.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szisztémás vírusellenes szerek; a HIV-fertőzés kezelésére szolgáló antivirális szerek, kombinációk. ATC kód: J05AR20

Hatásmechanizmus és farmakodinámiás hatások

A biktegravir integráz száltranszfer-inhibitor (INSTI), amely az integráz aktív helyéhez kötődik, és gátolja a retrovirális dezoxi-ribonukleinsav (DNS) száltranszfer lépését, amely alapvető fontosságú a HIV replikációs ciklusában. A biktegravir aktivitást mutat a HIV-1 és a HIV-2 vírussal szemben.

Az emtricitabin nukleozid-reverztranszkriptáz-inhibitor (NRTI) és a 2'-dezoxicitidin nukleozid analógja. Az emtricitabint a sejt enzimek foszforilálják, melynek során emtricitabin-trifoszfát keletkezik. Az emtricitabin-trifoszfát gátolja a HIV replikációját oly módon, hogy a HIV reverz transzkriptáz (RT) beépíti a vírus DNS-ébe, ami a DNS-lánc terminációját eredményezi. Az emtricitabin aktivitást mutat a HIV-1, HIV-2 és HBV vírussal szemben.

A tenofovir-alafenamid egy nukleotid-reverztranszkriptáz-inhibitor (NtRTI) és a tenofovir (2'-dezoadenozin-monofoszfát-analóg) foszfonamidát *prodrug*-ja. A tenofovir-alafenamid bejut a sejtekbe, és fokozottabb plazmabeli stabilitásának, valamint a katepszin A általi hidrolízissel történő intracelluláris aktiválásának köszönhetően a tenofovir-alafenamid hatékonyabb a tenofovir-dizoproxilnál a tenofovirnak a humán perifériás vérből izolált mononukleáris sejtekben (PBMCs, *peripheral blood mononuclear cells*) (beleértve a lymphocytákat és a HIV egyéb célsejtjeit is), valamint a macrophagokban történő koncentrációja terén. Az intracelluláris tenofovir ezt követően a farmakológiai aktív tenofovir-difoszfát metabolittá foszforilálódik. A tenofovir-difoszfát oly módon gátolja a HIV replikációját, hogy a HIV RT beépíti a vírus DNS-ébe, ami a DNS-lánc terminációját eredményezi. A tenofovir aktivitást mutat a HIV-1, HIV-2 és a HBV vírussal szemben.

In vitro antivirális hatás

A biktegravir laboratóriumi és klinikai HIV-1 izolátumok elleni antivirális aktivitását lymphoblastoid sejt vonalakban, PBMC-kben, elsődleges monocyta/macrophag sejtekben, valamint CD4+ T-lymphocytákban vizsgálták. A biktegravir 50%-os effektív koncentrációjának (EC_{50}) értékei a < 0,05 és 6,6 nM közötti tartományban voltak. A biktegravir fehérjére korrigált EC_{95} -értéke 361 nM (0,162 µg/ml) volt a vad típusú HIV-1 vírus esetén. A biktegravir sejt kultúrában a HIV-1 valamennyi csoportja (M, N és O) ellen mutatott antivirális aktivitást, beleértve az A, B, C, D, E, F és G altípust (az EC_{50} -értékek < 0,05 és 1,71 nM között voltak), és aktivitást mutatott a HIV-2 ellen (EC_{50} = 1,1 nM).

Az emtricitabin antivirális aktivitását laboratóriumi és klinikai HIV-1 izolátumokkal szemben lymphoblastoid sejt vonalakban, a MAGI CCR5 sejt vonalban és PBMC-kben vizsgálták. Az emtricitabin EC_{50} -értékei a 0,0013–0,64 µM tartományban voltak. Az emtricitabin sejt kultúrában a HIV-1 A, B, C, D, E, F és G kládok ellen mutatott antivirális aktivitást (az EC_{50} -értékek 0,007 és 0,075 µM között voltak), és törzsspecifikus aktivitást mutatott a HIV-2 ellen (EC_{50} -értékek 0,007 és 1,5 µM között).

A tenofovir-alafenamid antivirális aktivitását laboratóriumi és B altípusú HIV-1 klinikai izolátumokkal szemben lymphoblastoid sejt vonalakban, PBMC-kben, elsődleges monocyta/macrophag sejtekben és CD4+ T-lymphocytákban vizsgálták. A tenofovir-alafenamid EC_{50} -értékei a 2,0 és a 14,7 nM közötti tartományban voltak. A tenofovir-alafenamid sejt kultúrában a HIV-1 valamennyi csoportja (M, N és O) ellen mutatott antivirális aktivitást, beleértve az A, B, C, D, E, F és G alcsoportokat (az EC_{50} -értékek 0,10 és 12,0 nM között voltak), és törzsspecifikus aktivitást mutatott a HIV-2 ellen (EC_{50} -értékek 0,91 és 2,63 nM között).

Rezisztencia

In vitro

Sejtkultúrában olyan HIV-1-izolátumokat válogattak ki, amelyek csökkent érzékenységet mutattak biktegravirra. Az egyik válogatásban M50I és R263K aminosavcsere következett be, és a biktegravirral szembeni fenotípusos érzékenység az M50I, az R263K és az M50I + R263K esetén rendre 1,3-, 2,2- és 2,9-szeres mértékben csökkent. Egy másik válogatásban T66I és S153F aminosavcsere következett be, és a biktegravirral szembeni fenotípusos érzékenység a T66I, az S153F és a T66I + S153F esetén rendre 0,4-, 1,9- és 0,5-szeres mértékben csökkent.

Sejtkultúrában olyan HIV-1-izolátumokat válogattak ki, amelyek csökkent érzékenységet mutattak emtricitabinre, és amelyek a HIV-1 RT-ben lévő M184V/I-mutációkkal rendelkeztek.

Sejtkultúrában olyan HIV-1-izolátumokat válogattak ki, amelyek csökkent érzékenységet mutattak tenofovir-alafenamidra, és amelyeknél K65R-mutáció volt a HIV-1 RT-ben; ezenkívül átmenetileg K70E-mutációt figyeltek meg a HIV-1 RT-ben. A K65R-mutációt mutató HIV-1-izolátumok kismértékben csökkent érzékenységet mutatnak abakavirral, emtricitabinnel, tenofovirral és lamivudinnal szemben. A tenofovir-alafenamiddal végzett *in vitro* kiválasztásos gyógyszerrezisztencia-vizsgálatokban hosszú ideig tartó tenyésztés után sem figyelték meg nagymértékű rezisztencia kialakulását.

In vivo

Korábban nem kezelt betegeknél (a GS-US-380-1489-es és a GS-US-380-1490-es vizsgálatban) a kettős vak fázis 144. hetéig vagy a nyílt elrendezésű kiterjesztési időszak 96. hetéig azon Biktarvy-val kezelt betegek közül, akiknél a HIV-1 RNS ≥ 200 kópia/ml volt a megerősített virológiai sikertelenség időpontjában vagy a vizsgálati készítmény idő előtti leállításakor, senkinél sem észleltek olyan HIV-1 fertőzést, amelynél a kezelés közben genotípusos vagy fenotípusos rezisztencia alakult volna ki biktegravirral, emtricitabinnel vagy tenofovir-alafenamiddal szemben a végső rezisztenciaelemzési populációban ($n = 11$, adatokkal). A vizsgálatba való belépéskor egy, korábban nem kezelt betegnél állt fenn INSTI-rezisztenciával összefüggő Q148H + G140S mutáció; a HIV-1 RNS-szintje < 50 kópia/ml volt a 4. héttől a 144. hétig. Ezenkívül 6 betegnek volt korábban fennálló INSTI-rezisztenciával összefüggő T97A mutációja; valamennyiüknek < 50 kópia/ml HIV-1 RNS-e volt a 144. héten vagy a legutóbbi viziten.

A virológiailag szupprimált betegeknél (a GS-US-380-1844-es és a GS-US-380-1878-as vizsgálatban) azon Biktarvy-val kezelt betegek közül, akiknél a HIV-1 RNS ≥ 200 kópia/ml volt a megerősített virológiai sikertelenség időpontjában a 48. héten vagy a vizsgálati készítmény idő előtti leállításakor, senkinél sem észleltek olyan HIV-1 fertőzést, amelynél a kezelés közben genotípusos vagy fenotípusos rezisztencia alakult volna ki biktegravirral, emtricitabinnel vagy tenofovir-alafenamiddal szemben a végső rezisztenciaelemzési populációban ($n = 2$).

Keresztrezisztencia

A biktegravirral szembeni érzékenységet 64, INSTI-rezisztens klinikai izolátumnál vizsgálták (20-nál egyetlen aminosavcsere, 44-nél pedig 2 vagy több csere következett be). Ezek közül az összes egyszeresen és kétszeresen mutáns, a Q148H/K/R hiányát mutató izolátumnál, valamint a 24, Q148H/K/R-rel rendelkező izolátum közül 10, további INSTI-rezisztenciával összefüggő aminosavcsereket tartalmazó izolátumnál $\leq 2,5$ -szeres mértékben csökkent a biktegravirral szembeni érzékenység; $> 2,5$ -szeres mértékben csökkent érzékenységet találtak a biktegravirral szemben a 24, az integrázban G140A/C/S és Q148H/R/K aminosavcsereit mutató izolátum közül 14-nél. Ezen 14 izolátum közül 9 mutatott további mutációkat az L74M, a T97A vagy az E138A/K helyen. Egy másik vizsgálatban a G118R, illetve a T97A+G118R helyspecifikus mutánsok 3,4-, illetve 2,8-szeres mértékben csökkent érzékenységet mutattak a biktegravirral szemben. Ezeknek az *in vitro* keresztrezisztencia-adatoknak a klinikai gyakorlati jelentőségét még nem állapították meg.

A biktegravir a vad típusú törzshöz képest ekvivalens antivirális hatást mutatott 5 nem nukleozid-reverztranszkriptáz-inhibitorra rezisztens (NNRTI-rezisztens), 3 NRTI-rezisztens és 4 proteázgátlóra rezisztens (PI-rezisztens) HIV-1-mutáns klónnal szemben.

Az emtricitabinra rezisztens, M184V/I szubsztitúciót hordozó vírusok keresztrezisztensnek bizonyultak a lamivudinnal szemben, viszont érzékenyek maradtak a didanozinra, sztavudinra, tenofovirra és zidovudinra.

A K65R és K70E mutációk csökkent érzékenységet eredményeznek az abakavirral, didanozinnal, lamivudinnal, emtricitabinnal és tenofovirral szemben, viszont megőrzik az érzékenységet a zidovudinna szemben. A több nukleozidra rezisztens HIV-1, amely T69S kettős inzerációs mutációt vagy Q151M mutációs komplexumot, köztük K65R-t tartalmaz, csökkent érzékenységet mutatott a tenofovir-alafenamiddal szemben.

Klinikai adatok

A Biktarvy hatásossága és biztonságossága HIV-1-fertőzött, korábban nem kezelt felnőtteknél két randomizált, kettős vak, aktív kontrollos vizsgálat, a GS-US-380-1489 (n = 629) és a GS-US-380-1490 (n = 645) 48 és 144 hétnyi adatain alapul. Ezenkívül további hatásossági és biztonságossági adatok állnak rendelkezésre azokról a felnőttekről, akik a 144. hét után további 96 hétig kapták a Biktarvy-t nyílt elrendezésben, a vizsgálatok fakultatív kiterjesztési időszakában (n = 1025).

A Biktarvy hatásossága és biztonságossága virológiailag szupprimált HIV-1-fertőzött felnőtteknél egy randomizált, kettős vak, aktív kontrollos vizsgálat, a GS-US-380-1844 (n = 563), valamint egy randomizált, nyílt elrendezésű, aktív kontrollos vizsgálat, a GS-US-380-1878 (n = 577) 48 hétnyi adatain alapul.

HIV-1-fertőzött, korábban nem kezelt betegek

A GS-US-380-1489-es vizsgálatban a betegeket biktegravir/emtricitabin/tenofovir-alafenamid (B/F/TAF) (n = 314), illetve abakavir/dolutegravir/lamivudin (600/50/300 mg) (n = 315) naponta egyszeri alkalmazására randomizálták 1:1 arányban. A GS-US-380-1490-es vizsgálatban a betegeket B/F/TAF (n = 320) vagy dolutegravir + emtricitabin/tenofovir-alafenamid (50+200/25 mg) (n = 325) naponta egyszeri alkalmazására randomizálták 1:1 arányban.

A GS-US-380-1489-es és a GS-US-380-1490-es vizsgálatban az átlagéletkor 35 év volt (tartomány: 18–77 év), a betegek 89%-a volt férfi, 58%-a fehér bőrű, 33%-a fekete bőrű és 3%-a ázsiai. A betegek 24%-a azonosította magát hispánként/latinóként. A különböző altípusok prevalenciája összevethető volt mind a három kezelési csoportban, és mindegyikben a B altípus volt a domináns; 11% volt a nem B altípusúak aránya. A HIV-1 RNS átlagos kiindulási plazmaszintje 4,4 log₁₀ kópia/ml (tartomány: 1,3–6,6 kópia/ml) volt. Az átlagos kiindulási CD4+-sejtszám 460 sejt/mm³ volt (tartomány: 0–1636 sejt/mm³), és a CD4+-sejtszám 11%-nál nem érte el a 200 sejt/mm³-t. A betegek 18%-ánál haladta meg a kiindulási vírusterhelés a 100 000 kópia/ml-t. A betegeket mindkét vizsgálatban a kiindulási HIV-1 RNS-szint (≤ 100 000 kópia/ml, > 100 000 – ≤ 400 000 kópia/ml, illetve > 400 000 kópia/ml), a CD4+-sejtszám (< 50 sejt/μl, 50–199 sejt/μl, illetve ≥ 200 sejt/μl), valamint a régió (USA, illetve USA-n kívül) szerint rétegezték.

A GS-US-380-1489-es és a GS-US-380-1490-es vizsgálat kezelési eredményeit a 48. és 144. hétig a 3. táblázat tartalmazza.

3. táblázat: A GS-US-380-1489-es és a GS-US-380-1490-es vizsgálat összesített virológiai eredményei a 48.^a és 144.^b héten

	48. hét			144. hét		
	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 RNS < 50 kópia/ml	91%	93%	93%	82%	84%	84%
Kezelési különbség (95%-os CI) B/F/TAF az összehasonlító készítménnyel szemben	–	–2,1% (–5,9% – 1,6%)	–1,9% (–5,6% – 1,8%)	–	–2,7% (–7,8% és 2,4% között)	–1,9% (–7,0% és 3,1% között)
HIV-1 RNS ≥ 50 kópia/ml^f	3%	3%	1%	3%	3%	3%
A 48. vagy 144. heti ablakperiódusban nincs virológiai adat	6%	4%	6%	16%	13%	13%
Nemkívánatos esemény vagy elhalálozás miatt abbahagyta a vizsgálati gyógyszer szedését ^g	<1%	1%	1%	2%	2%	3%
Egyéb ok miatt abbahagyta a vizsgálati gyógyszer szedését, és az utolsó meglévő HIV-1 RNS- eredmény < 50 kópia/ml ^h	4%	3%	4%	13%	11%	9%
Nincs adat az ablakperiódusban, de szedi a vizsgálati gyógyszert	2%	<1%	1%	1%	<1%	1%
Az 50 kópia/ml alatti HIV-1 RNS-szinttel rendelkező betegek aránya (%) alcsoportonként						
Kiindulási vírusterhelés ≤ 100 000 kópia/ml	92%	94%	93%	82%	86%	84%
> 100 000 kópia/ml	87%	90%	94%	79%	74%	83%
Kiindulási CD4+- sejtszám						
< 200 sejt/mm ³	90%	81%	100%	80%	69%	91%
≥ 200 sejt/mm ³	91%	94%	92%	82%	86%	83%
HIV-1 RNS < 20 kópia/ml	85%	87%	87%	78%	82%	79%

ABC = abakavir DTG = dolutegravir 3TC = lamivudin F/TAF = emtricitabin/tenofovir-alafenamid

a A 48. heti ablakperiódus a 295. és a 378. (beleszámított) nap között volt.

b A 144. heti ablakperiódus a 967. és a 1050. (beleszámított) nap között volt.

c A GS-US-380-1489-es vizsgálat (n = 314) és a GS-US-380-1490-es vizsgálat (n = 320) összesítése

d GS-US-380-1489-es vizsgálat

e GS-US-380-1490-es vizsgálat

f Azok a betegek tartoztak ide, akiknek a 48. vagy 144. heti ablakperiódusban ≥ 50 kópia/ml volt a vírusterhelésük; azok a betegek, akik a hatásosság hiánya vagy megszűnése miatt (n = 0) idő előtt abbahagyták a kezelést; azok a betegek, akik a nemkívánatos esemény kialakulásán, elhalálozáson vagy a hatásosság hiányán, illetve megszűnésén kívül egyéb ok miatt kiléptek a vizsgálatból (B/F/TAF n = 12 és 15; ABC/DTG/3TC n = 2 és 7; DTG + F/TAF n = 3 és 6, a 48. illetve a 144. héten.), és a kilépés időpontjában ≥ 50 kópia/ml-es vírusterheléssel rendelkeztek.

- g Azok a betegek tartoznak ide, akik az 1. naptól az ablakperiódus végéig bármikor abbahagyták a vizsgálatot nemkívánatos esemény kialakulása vagy elhalálozás miatt, ha emiatt nem volt a kezelésre vonatkozóan virológiai adat a megadott ablakperiódusban.
- h Azok a betegek tartoznak ide, akik nemkívánatos esemény kialakulásán, elhalálozáson vagy a hatásosság hiányán, illetve megszűnésén kívül egyéb ok miatt léptek ki a vizsgálatból, például visszavonták bekegyezésüket, nem jelentek meg a kontrollvizsgálaton stb.

A B/F/TAF a < 50 kópia/ml HIV-1 RNS-szint elérése szempontjából sem a 48. héten, sem a 144. héten nem volt rosszabb az abakavir/dolutegravir/lamivudin és a dolutegravir + emtricitabin/tenofovir-alafenamid kezelésnél. A kezelési csoportokban a kezelési eredmények hasonlóak voltak az életkor, a nem, a rassz, a kiindulási vírusterhelés, a kiindulási CD4+-sejtszám és a régió szerinti alcsoportokban.

A GS-US-380-1489-es és a GS-US-380-1490-es vizsgálatban a CD4+-sejtszám átlagos emelkedése a kiinduláshoz képest a 144. héten az összesített B/F/TAF, az abakavir/dolutegravir/lamivudin, illetve a dolutegravir+emtricitabin/tenofovir-alafenamid csoportban rendre 288, 317, illetve 289 sejt/mm³ volt.

A GS-US-380-1489-es és a GS-US-380-1490-es vizsgálat 96 hetes fakultatív, nyílt elrendezésű kiterjesztési szakaszában magas arányú virológiai szuppressziót értek el és tartottak fenn.

HIV-1-fertőzött, virológiai szuppressziót mutató betegek

A GS-US-380-1844-es vizsgálatban a dolutegravir + abakavir/lamivudin vagy abakavir/dolutegravir/lamivudin kezelésről a B/F/TAF-kezelésre történő váltás hatásosságát és biztonságosságát értékelték virológiai szuppressziót mutató (HIV-1 RNS < 50 kópia/ml), HIV-1-fertőzött felnőttek (n = 563) bevonásával végzett randomizált, kettős vak vizsgálat során. Feltétel volt, hogy a beteg legalább 3 hónapon át stabil virológiai szuppressziót (HIV-1 RNS < 50 kópia/ml) mutasson a kiindulási terápiája mellett. A betegeket 1:1 arányban randomizálták a kiinduláskor B/F/TAF-ra történő váltásra (n = 282) vagy a kiindulási antiretrovirális terápia további alkalmazására (n = 281). A betegek átlagéletkora 45 év (tartomány: 20–71 év) volt; 89%-uk volt férfi, 73%-uk fehér bőrű és 22%-uk fekete bőrű. A betegek 17%-a azonosította magát hispánként/latinóként. A különböző HIV-1 altípusok prevalenciája összevethető volt a kezelési csoportokban, és mindkettőben a B altípus volt a domináns; 5% volt a nem B altípusúak aránya. Az átlagos kiindulási CD4+-sejtszám 723 sejt/mm³ (tartomány: 124–2444 sejt/mm³) volt.

A GS-US-380-1878-as vizsgálatban az abakavir/lamivudin vagy emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-fumarát (200/300 mg) + (kobicisztáttal vagy ritonavirral felerősített hatású) atazanavir vagy darunavir kezelésről B/F/TAF-kezelésre történő váltás hatásosságát és biztonságosságát értékelték virológiai szuppressziót mutató, HIV-1-fertőzött felnőttek (n = 577) bevonásával végzett randomizált, nyílt elrendezésű vizsgálat során. Feltétel volt, hogy a beteg legalább 6 hónapon át stabil szuppressziót mutasson a kiindulási terápiája mellett, és előzőleg nem kaphatott semmilyen INSTI-kezelést. A betegeket 1:1 arányban randomizálták B/F/TAF-ra történő váltásra (n = 290) vagy a kiindulási antiretrovirális terápia további alkalmazására (n = 287). A betegek átlagéletkora 46 év (tartomány: 20–79 év) volt; 83%-uk volt férfi, 66%-uk fehér bőrű és 26%-uk fekete bőrű. A betegek 19%-a azonosította magát hispánként/latinóként. Az átlagos kiindulási CD4+-sejtszám 663 sejt/mm³ (tartomány: 62–2582 sejt/mm³) volt. A különböző altípusok prevalenciája összevethető volt a kezelési csoportokban, és mindkettőben a B altípus volt a domináns; 11% volt a nem B altípusúak aránya. A betegeket a korábban alkalmazott terápia szerint rétegezték. A szűréskor a betegek 15%-a abakavir/lamivudin + (kobicisztáttal vagy ritonavirral felerősített hatású) atazanavir vagy darunavir terápiában, 85%-a pedig emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-fumarát + (kobicisztáttal vagy ritonavirral felerősített hatású) atazanavir vagy darunavir terápiában részesült.

A GS-US-380-1844-es és a GS-US-380-1878-as vizsgálat kezelési eredményeit a 48. hétig a 4. táblázat tartalmazza.

4. táblázat: A GS-US-380-1844-es és a GS-US-380-1878-as vizsgálat virológiai eredményei a 48. héten^a

	GS-US-380-1844-es vizsgálat		GS-US-380-1878-as vizsgálat	
	B/F/TAF (n = 282)	ABC/DTG/3TC (n = 281)	B/F/TAF (n = 290)	Kiindulási ATV- vagy DRV-alapú kezelés (n = 287)
HIV-1 RNS < 50 kópia/ml	94%	95%	92%	89%
Kezelési különbség (95%-os CI)	-1,4% (-5,5% – 2,6%)		3,2% (-1,6% – 8,2%)	
HIV-1 RNS ≥ 50 kópia/ml^b	1%	< 1%	2%	2%
Kezelési különbség (95%-os CI)	0,7% (-1,0% – 2,8%)		0,0% (-2,5% – 2,5%)	
A 48. heti ablakperiódusban nincs virológiai adat	5%	5%	6%	9%
Nemkívánatos esemény vagy elhalálozás miatt abbahagyta a vizsgálati gyógyszer szedését, és az utolsó meglévő HIV-1 RNS-eredmény < 50 kópia/ml	2%	1%	1%	1%
Egyéb ok miatt abbahagyta a vizsgálati gyógyszer szedését, és az utolsó meglévő HIV-1 RNS-eredmény < 50 kópia/ml ^c	2%	3%	3%	7%
Nincs adat az ablakperiódusban, de szedi a vizsgálati gyógyszert	2%	1%	2%	2%

ABC = abakavir ATV = atazanavir DRV = darunavir DTG = dolutegravir 3TC = lamivudin

a A 48. heti ablakperiódus a 295. és a 378. (beleszámított) nap között volt.

b Azok a betegek tartoztak ide, akiknek a 48. heti ablakperiódusban ≥ 50 kópia/ml volt a vírusterhelésük; azok a betegek, akik a hatásosság hiánya vagy megszűnése miatt idő előtt abbahagyták a kezelést; azok a betegek, akik a hatásosság hiányán, illetve megszűnésén kívül egyéb ok miatt kiléptek a vizsgálatból, és a kilépés időpontjában ≥ 50 kópia/ml-es vírusterheléssel rendelkeztek.

c Azok a betegek tartoznak ide, akik nemkívánatos esemény kialakulásán, elhalálozáson vagy a hatásosság hiányán, illetve megszűnésén kívül egyéb ok miatt léptek ki a vizsgálatból, például visszavonták bekegyezésüket, nem jelentek meg az utánkövetésen stb.

A B/F/TAF egyik vizsgálatban sem bizonyult rosszabbnak a kontrollkezelésnél. A kezelési csoportok összehasonlításakor a kezelési eredmények hasonlóak voltak az életkor, a nem, a rassz és a régió szerinti alcsoportokban.

A GS-US-380-1844-es vizsgálatban a CD4+-sejtszám átlagos változása a kiinduláshoz képest a 48. héten -31 sejt/mm³ volt a B/F/TAF-ra váltó betegeknél, illetve 4 sejt/mm³ azoknál a betegeknél, akik folytatták az abakavir/dolutegravir/lamivudin kezelést. A GS-US-380-1878-as vizsgálatban a CD4+-sejtszám átlagos változása a kiinduláshoz képest a 48. héten 25 sejt/mm³ volt a B/F/TAF-ra váltó betegeknél, illetve 0 sejt/mm³ azoknál a betegeknél, akik folytatták a kiinduláskor alkalmazott kezelést.

Egyidejű HIV- és HBV-fertőzésben szenvedő betegek

Az egyidejű HIV- és HBV-fertőzésben szenvedő, B/F/TAF-kezelésben részesült betegek száma korlátozott. A GS-US-380-1490-es vizsgálatban 8, a kiinduláskor egyidejű HIV-/HBV-fertőzésben szenvedő beteget randomizáltak B/F/TAF alkalmazására. A 48. héten 7 beteg mutatott HBV-szuppressziót (HBV DNS < 29 NE/ml) és < 50 kópia/ml-es HIV-1 RNS-szintet. Egy betegnél nem állt rendelkezésre HBV DNS-re vonatkozó adat a 48. héten. A 144. héten 5 beteg mutatott HBV-szuppressziót és < 50 kópia/ml-es HIV-1 RNS-szintet. Három beteg esetében nem álltak rendelkezésre HBV DNS-re vonatkozó adatok a 144. héten (1 nem jelent meg utánkövetésen a 48. hét után, 1 nem jelent meg utánkövetésen a 72. hét után és 1 nem jelent meg utánkövetésen a 120. hét után).

A GS-US-380-1878-as vizsgálatban a 48. héten a kiinduláskor egyidejű HIV-/HBV-fertőzésben szenvedő, a B/F/TAF-csoportba tartozó betegek 100%-a (8/8) őrizte meg a < 29 NE/ml-es HBV DNS-szintet (hiányzó = elemzésből kizárva) és a < 50 kópia/ml-es HIV RNS-szintet.

Terhesség

A GS-US-380-5310 vizsgálatban a napi egyszeri B/F/TAF farmakokinetikáját, hatásosságát és biztonságosságát értékelték egy nyílt elrendezésű klinikai vizsgálatban, amelyet virológiailag szupprimált, HIV-1-fertőzött terhes felnőttek körében végeztek a második vagy harmadik trimesztertől a szülés utáni időszakig (n = 33). Mind a 32 felnőtt résztvevőnél, aki befejezte a vizsgálatot, a víruszsuppresszió fennmaradt a terhesség alatt, a szüléskor és a szülés utáni 18. héten is. A medián (Q1, Q3) CD4+-sejtszám kiinduláskor 558 (409, 720) sejt/ μ l volt, a CD4+-sejtszám medián (Q1, Q3) változása pedig a kiindulástól a szülés utáni 12. hétig 159 (27, 296) sejt/ μ l volt. Mind a 29 újszülött résztvevőnek negatív/nem kimutatható HIV-1 PCR eredménye volt születéskor és/vagy 4-8 hetes korban.

Gyermekek és serdülők

A GS-US-380-1474 vizsgálatban a B/F/TAF farmakokinetikáját, biztonságosságát és hatásosságát értékelték virológiailag szupprimált HIV-fertőzött gyermekek és serdülők esetében 12 és 18 éves kor között (≥ 35 kg) (n = 50), 6 és 12 éves kor között (≥ 25 kg) (n = 50), valamint 2 éves kor felett (≥ 14 és < 25 kg) (n = 22).

1. kohorsz: virológiailag szupprimált serdülők (n = 50; 12 és 18 év között; ≥ 35 kg)

Az 1. kohorszba tartozó betegek átlagéletkora 14 év (tartomány: 12-17 év), átlagos kiindulási testtömegük 51,7 kg (tartomány: 35-123 kg), 64%-uk nő, 27%-uk ázsiai és 65%-uk fekete bőrű volt. A kiinduláskor a medián CD4+ sejtszám 750 sejt/ mm^3 volt (tartomány: 337-1207 sejt/ mm^3), a medián CD4+% pedig 33% (tartomány: 19%-45%).

A B/F/TAF-ra történő váltást követően az 1. kohorszban a betegek 98%-a (49/50) a 48. héten továbbra is szuppresszált (HIV-1 RNS < 50 kópia/ml) volt. A CD4+ sejtszám átlagos változása a kiinduláshoz képest a 48. héten -22 sejt/ mm^3 volt. Az 50 alanyból kettő teljesítette a 48. hétig a rezisztenciaelemzés populációjába való felvétel kritériumait. A 48. hétig nem mutattak ki újonnan kialakuló rezisztenciát a B/F/TAF-fal szemben.

2. kohorsz: virológiailag szupprimált gyermekek (n = 50; 6 és 12 év között; ≥ 25 kg).

A 2. kohorszba tartozó betegek átlagéletkora 10 év (tartomány: 6-11 év), átlagos kiindulási testtömegük 31,9 kg (tartomány: 25-69 kg), 54%-uk lány, 22%-uk ázsiai és 72%-uk fekete bőrű volt. A kiinduláskor a medián CD4+ sejtszám 898 sejt/ mm^3 (tartomány: 390-1991 sejt/ mm^3), a medián CD4+% pedig 37% (tartomány: 19% és 53% között) volt.

A B/F/TAF-ra történő váltást követően a 2. kohorszban a betegek 98%-a (49/50) a 48. héten továbbra is szuppresszált (HIV-1 RNS < 50 kópia/ml) volt. A CD4+ sejtszám átlagos változása a kiindulási értékhez képest a 48. héten -40 sejt/ mm^3 volt. A 48. hétig egyetlen beteg sem volt alkalmas rezisztenciaelemzésre.

3. kohorsz: virológiailag szupprimált gyermekek (n = 22; ≥ 2 év; ≥ 14 kg és < 25 kg között).

A 3. kohorszba tartozó betegek átlagos életkora 5 év (tartomány: 3-9 év), átlagos kiindulási testtömegük 18,8 kg (tartomány: 14-24 kg), 50%-uk lány, 23%-uk ázsiai és 73%-uk fekete bőrű volt. A kiinduláskor a medián CD4+ sejtszám 962 sejt/ mm^3 (tartomány: 365-1986 sejt/ mm^3), a medián CD4+% pedig 32% (tartomány: 24% és 46% között) volt.

A B/F/TAF-ra történő váltást követően a 3. kohorszban a betegek 91%-a (20/22) a 24. héten továbbra is szuppresszált (HIV-1 RNS < 50 kópia/ml) volt. A CD4+ sejtszám átlagos változása a kiindulási értékhez képest a 24. héten -126 sejt/ mm^3 volt, a CD4+% átlagos változása a kiindulási értékhez képest a 24. héten 0,2% (tartomány: $-7,7\%$ – $-7,5\%$) volt. A 24. hétig egyetlen beteg sem volt alkalmas rezisztenciaelemzésre.

Az Európai Gyógyszerügynökség a HIV-1 fertőzésben szenvedő gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál halasztást engedélyez a Biktarvy vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően humán HIV-1 fertőzés kezelésében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A biktegravir *per os* beadás után felszívódik, plazma csúcskoncentrációját a B/F/TAF beadása után 2,0–4,0 órával éri el. Az éhgyomri körülményekhez képest a B/F/TAF közepes zsírtartalmú (~600 kcal, 27% zsír), illetve nagy zsírtartalmú (~800 kcal, 50% zsír) étkezéssel történő bevétele a biktegravir AUC-értékének növekedését (24%) eredményezte. Ezt a kismértékű változást nem tekintik klinikailag jelentősnek, és a B/F/TAF étkezéskor vagy étkezések között is bevehető.

A B/F/TAF szájon át történő, étkezéskor vagy étkezések között, HIV-1-fertőzött felnőtteknél történő alkalmazását követően a biktegravir több adagra vonatkozó átlagos (CV%) farmakokinetikai paraméterei a következők voltak: $C_{\max}$ = 6,15 µg/ml (22,9%), AUC_{τ} = 102 µg•h/ml (26,9%) és C_{trough} = 2,61 µg/ml (35,2%).

Az emtricitabin *per os* beadás után gyorsan és nagymértékben felszívódik, plazma csúcskoncentrációját a B/F/TAF beadása után 1,5–2,0 órával éri el. Az emtricitabin átlagos abszolút biohasznosulása a 200 mg-os kemény kapszula esetén 93% volt. Az emtricitabin szisztémás expozícióját nem befolyásolta, amikor az emtricitabint étkezéskor alkalmazták, és a B/F/TAF étkezéskor vagy étkezések között is alkalmazható.

A B/F/TAF szájon át történő, étkezéskor vagy étkezések között, HIV-1-fertőzött felnőtteknél történő alkalmazását követően az emtricitabin több adagra vonatkozó átlagos (CV%) farmakokinetikai paraméterei a következők voltak: $C_{\max}$ = 2,13 µg/ml (34,7%), AUC_{τ} = 12,3 µg•h/ml (29,2%) és C_{trough} = 0,096 µg/ml (37,4%).

A tenofovir-alafenamid *per os* beadás után gyorsan felszívódik, plazma csúcskoncentrációját a B/F/TAF beadása után 0,5–2,0 órával éri el. Az éhgyomri körülményekhez képest a tenofovir-alafenamid közepes zsírtartalmú (~600 kcal, 27% zsír), illetve nagy zsírtartalmú (~800 kcal, 50% zsír) étkezéssel történő bevétele az AUC_{last} -érték 48%-os, illetve 63%-os emelkedését eredményezte. Ezeket a kismértékű változásokat nem tekintik klinikailag jelentősnek, és a B/F/TAF étkezéskor vagy étkezések között is bevehető.

A B/F/TAF szájon át történő, étkezéskor vagy étkezések között, HIV-1-fertőzött felnőtteknél történő alkalmazását követően a tenofovir-alafenamid több adagra vonatkozó átlagos (CV%) farmakokinetikai paraméterei a következők voltak: $C_{\max}$ = 0,121 µg/ml (15,4%) és AUC_{τ} = 0,142 µg•h/ml (17,3%).

Eloszlás

A biktegravir *in vitro* > 99%-ban kötődött humán plazmafehérjékhez (szabad frakció: ~0,25%). A biktegravir koncentrációjának aránya humán vérben, illetve plazmában *in vitro* 0,64 volt.

Az emtricitabin *in vitro* < 4%-ban kötődött humán plazmafehérjékhez, és a kötődés a 0,02 és 200 µg/ml közötti tartományon belül független volt a koncentrációtól. A plazma csúcskoncentráció elérésekor a plazmában, illetve a vérben mérhető emtricitabin-koncentráció átlagos aránya ~1,0 volt, míg az ondóban, illetve a plazmában mérhető emtricitabin-koncentráció átlagos aránya ~4,0 volt.

In vitro körülmények között a tenofovir kötődése a humán plazmafehérjékhez < 0,7%, és a 0,01–25 µg/ml-es intervallumban nem függ a koncentrációtól. A tenofovir-alafenamid humán plazmafehérjékhez való kötődése *ex vivo*, klinikai vizsgálatok során levett mintákban körülbelül 80%-os volt.

Biotranszformáció

A biktegravir eliminációjának fő útja emberben a metabolizáció. *In vitro* fenotipizáló vizsgálatokban kimutatták, hogy a biktegravirt elsősorban a CYP3A és az UGT1A1 metabolizálja. [¹⁴C]-biktegravir egyszeri szájon át adott adagját követően az adag ~60%-át a székletben találták meg, és az kiindulási

molekulát, deszfluoro-hidroxi-BIC-ciszteín-konjugátumot, valamint más kisebb oxidatív metabolitokat tartalmazott. Az adag 35%-át a vizeletben találták meg, és az elsősorban a biktegravir glükuronidjából, valamint más kisebb oxidatív metabolitokból és azok II. fázisú konjugátumaiból állt. A kiindulási molekula vesén keresztüli kiválasztódása minimális volt.

[¹⁴C]-emtricitabin alkalmazását követően a teljes emtricitabin dózis kimutatható volt a vizeletből (~86%) és a székletből (~14%). A dózis 13%-át három feltételezett metabolit formájában mutatták ki a vizeletből. Az emtricitabin biotranszformációja során a tiol csoport oxidálódik és 3'-szulfoxid diasztereomerekké alakul (a dózis ~9%-a), illetve glükuronsavval konjugálva 2'-O-glükuronid keletkezik (a dózis ~4%-a). Egyéb metabolitot nem azonosítottak.

Emberben a tenofovir-alafenamid eliminációjának fő útja a metabolizmus, ami az orális adag több mint 80%-át teszi ki. *In vitro* vizsgálatok azt mutatták, hogy a tenofovir-alafenamidot tenofovírrá (fő metabolit) metabolizálja a katepszin A a PBMC-kben (köztük a lymphocytákban és a HIV egyéb célsejtjeiben) és a macrophagokban; valamint a karboxil-észteráz-1 a májsejtekben. *In vivo* a tenofovir-alafenamid tenofovírrá (fő metabolit) hidrolizálódik a sejtekben, ami ezután az aktív metabolittá, tenofovir-difoszfáttá foszforilálódik. Humán klinikai vizsgálatokban 25 mg orális tenofovir-alafenamid 245 mg orális tenofovir-dizoproxilhoz képest több mint 4-szer magasabb tenofovir-difoszfát-koncentrációt eredményezett a PBMC-kben, és több mint 90%-kal alacsonyabb tenofovir-koncentrációt a plazmában.

Elimináció

A biktegravir eliminációja elsősorban a májban lejátszódó metabolizációval történik. A módosítatlan biktegravir vesén keresztüli kiválasztása kisebb jelentőségű útvonal (az adag ~1%-a). A biktegravir felezési ideje a plazmában 17,3 óra volt.

Az emtricitabin elsősorban a vesén keresztül távozik a szervezetből, mind glomerularis filtráció, mind aktív tubularis szekréció útján. Az emtricitabin felezési ideje a plazmában körülbelül 10 óra volt.

A tenofovir-alafenamid a tenofovírrá történő metabolizmussal eliminálódik. A tenofovir-alafenamid medián felezési ideje a plazmában 0,51 óra, míg a tenofovire 32,37 óra. A tenofovir a vesén keresztül eliminálódik a szervezetből, amelyben glomerularis filtráció és aktív tubularis szekréció egyaránt részt vesz. A módosítatlan tenofovir-alafenamid vesén keresztüli kiválasztódása kisebb jelentőségű eliminációs útvonal, a dózis < 1%-a választódik ki vizelettel.

Linearitás/nonlinearitás

A biktegravir többadagos farmakokinetikája a 25 és 100 mg közötti dózistartományban a dózissal arányos. Az emtricitabin többadagos farmakokinetikája a 25 és 200 mg közötti dózistartományban a dózissal arányos. A tenofovir-alafenamid expozíciói a 8 mg és 125 mg közötti dózistartományban a dózissal arányosak.

Egyéb különleges betegcsoportok

Májkárosodás

Közepesen súlyos májkárosodást mutató vizsgálati alanyoknál nem figyeltek meg klinikailag jelentős változást a biktegravir farmakokinetikájában. Májkárosodásban szenvedő betegeknél az emtricitabin farmakokinetikáját nem vizsgálták, de mivel az emtricitabint a májenzimek nem metabolizálják jelentős mértékben, így a májkárosodás hatása valószínűleg korlátozott. Enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem figyeltek meg klinikailag jelentős változásokat a tenofovir-alafenamid vagy metabolitja, a tenofovir farmakokinetikájában.

Vesekárosodás:

Súlyos vesekárosodás (becsült kreatinin clearance ≥ 15 és < 30 ml/perc)

A biktegravir, a tenofovir-alafenamid, illetve a tenofovir farmakokinetikájában nem figyeltek meg klinikailag releváns különbséget egészséges vizsgálati alanyok, valamint a súlyos vesekárosodásban

szenvető (becsült CrCl ≥ 15 ml/perc és < 30 ml/perc) betegek között, I. fázisú vizsgálatokban. Egy további, csak az emtricitabin értékelő I. fázisú vizsgálatban az átlagos szisztémás emtricitabin-expozíció magasabb volt a súlyos vesekárosodásban szenvedő (CrCl < 30 ml/perc) ($33,7 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$), mint a normális veseműködésű ($11,8 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$) vizsgálati alanyoknál. A Biktarvy biztonságosságát nem igazolták olyan vizsgálati alanyoknál, akiknél a becsült kreatinin clearance ≥ 15 ml/perc és < 30 ml/perc volt.

Végstádiumú vesebetegség (becsült kreatinin clearance < 15 ml/perc)

Az emtricitabin és a tenofovir expozíciók a 12, végstádiumú vesebetegségben szenvedő (becsült CrCl < 15 ml/perc), tartósan haemodialysisben részesülő betegnél, akik emtricitabin + tenofovir-alafenamidot kaptak elvitegravirral + kobicisztáttal kombinációban, fix dózisú kombinált tabletta formájában a GS-US-292-1825 számú vizsgálatban, szignifikánsan magasabbak voltak, mint ép vesefunkciójú betegek esetében. A tenofovir-alafenamid farmakokinetikájában nem észleltek klinikailag releváns különbséget a végstádiumú vesebetegségben szenvedő, tartósan haemodialysisben részesülő betegnél az ép vesefunkciójú betegekkel összehasonlítva. A GS-US-292-1825 számú vizsgálat kiterjesztési időszakában a biktegravirnál kisebb C_{trough} értéket észleltek végstádiumú vesebetegségben szenvedő Biktarvy-t kapó betegnél az ép vesefunkciójú betegekkel összehasonlítva, de a különbséget nem tekintették klinikailag relevánsnak. A vizsgálatban újabb mellékhatásokat nem észleltek a végstádiumú vesebetegségben szenvedő, tartósan haemodialysisben részesülő betegeknél (lásd 4.8 pont).

Nem állnak rendelkezésre farmakokinetikai adatok a biktegravir, az emtricitabin és a tenofovir-alafenamid tekintetében olyan végstádiumú vesebetegekre (becsült CrCl < 15 ml/perc) vonatkozóan, akik nem részesültek tartósan haemodialysis-kezelésben. A Biktarvy biztonságosságát ezen betegek esetében nem igazolták.

Életkor, nem és rassz

A biktegravir, az emtricitabin és a tenofovir farmakokinetikáját idős (≥ 65 éves) betegeknél még nem értékelték teljes mértékben. Felnőttekkel végzett klinikai vizsgálatok összesített farmakokinetikai adatait felhasználó populációelemzések nem azonosítottak semmilyen, a biktegravir, az emtricitabin és a tenofovir-alafenamid expozíciójára gyakorolt, klinikailag jelentős, az életkor, a nem vagy a rassz miatt mutatkozó különbséget.

Gyermekek és serdülők

Annál az 50, 6 és 12 év közötti (≥ 25 kg) gyermeknél, akik a B/F/TAF 50 mg/200 mg/25 mg -os adagját kapták, és annál a 22, ≥ 2 éves (≥ 14 és < 25 kg) gyermeknél, akik a B/F/TAF 30 mg/120 mg/15 mg-os adagját kapták, a GS-US-380-1474 vizsgálatban elért átlagos biktegravir C_{max} , valamint az emtricitabin és a tenofovir-alafenamid (AUC és/vagy C_{max}) expozíciója általában magasabb volt, mint a felnőttek expozíciója. A biktegravir, az emtricitabin, a tenofovir-alafenamid és a tenofovir expozícióját gyermekeknél, serdülőknél és felnőtteknél az 5. táblázat mutatja be.

5. táblázat: Biktegravir, emtricitabin, tenofovir-alafenamid és tenofovir expozíciója gyermekeknél, serdülőknél és felnőtteknél

	≥ 2 éves gyermekek ≥ 14 és < 25 kg ^a	6-12 éves gyermekek ≥ 25 kg ^a	12-18 éves gyermekek és serdülők ≥ 35 kg ^a	Felnőttek ^b
	B/F/TAF (30 mg/120 mg/15 mg)	B/F/TAF (50 mg/200 mg/25 mg)		
	n = 12	n = 25	n = 24	n = 77
BIC				
AUC _{tau} (ng·h/ml)	108 364,5 (22,9)	121 034,2 (36,4)	109 668,1 (30,6)	94 227,1 (34,7)
C _{max} (ng/ml)	10 040,0 (19,9)	10 988,8 (28,3)	8087,1 (29,9)	6801,6 (30,1)
C _{tau} (ng/ml)	1924,5 (78,3) ^c	2366,6 (78,8) ^d	2327,4 (48,6)	2256,7 (47,3) ^e

	≥ 2 éves gyermekek ≥ 14 és < 25 kg ^a	6-12 éves gyermekek ≥ 25 kg ^a	12-18 éves gyermekek és serdülők ≥ 35 kg ^a	Felnőttek ^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
FTC				
AUC _{tau} (ng•h/ml)	14 991,2 (21,9)	17 565,1 (36,9)	13 579,1 (21,7)	12 293,6 (29,2)
C _{max} (ng/ml)	3849,2 (34,7)	3888,4 (31,0)	2689,2 (34,0)	2127,0 (34,7)
C _{tau} (ng/ml)	210,3 (242,9) ^c	226,7 (322,8) ^d	64,4 (25,0)	96,0 (37,4) ^h
TAF				
AUC _{tau} (ng•h/ml)	305,4 (42,6)	434,5 (94,9) ^e	347,9 (113,2) ^f	229,3 (63,0)
C _{max} (ng/ml)	413,8 (31,0)	581,8 (99,9) ^d	333,9 (110,6)	276,5 (62,4)
C _{tau} (ng/ml)	N/A	N/A	N/A	N/A
TFV				
AUC _{tau} (ng•h/ml)	326,6 (23,8)	427,7 (28,5)	333,5 (31,5)	292,6 (27,4) ⁱ
C _{max} (ng/ml)	21,9 (29,2)	35,5 (89,0)	24,0 (64,2)	15,2 (26,1) ⁱ
C _{tau} (ng/ml)	10,3 (30,5) ^c	14,0 (30,2) ^d	11,1 (32,4)	10,6 (28,5) ⁱ

BIC = biktegravir; FTC = emtricitabin; TAF = tenofovir-alafenamid-fumarát; TFV = tenofovir

N/A = nem alkalmazható; %CV = változás százalékos együtthatója

Az adatok az átlagot írják le (%CV).

a Intenzív PK adatok a GS-US-380-1474 vizsgálatból

b Intenzív PK adatok a GS-US-380-1489, GS-US-380-1490, GS-US-380-1844, GS-US-380-1878 vizsgálatokból a BIC, FTC és TAF PK expozíciókra vonatkozóan, valamint populációs PK adatok a GS-US-292-0104 és GS-US-292-0111 vizsgálatokból a TFV PK expozíciókra vonatkozóan

c n = 11

d n = 24

e n = 22

f n = 23

g n = 75

h n = 74

i n = 841

Terhesség

A biktegravir, emtricitabin és tenofovir-alafenamid plazmaexpozíciója alacsonyabb volt a terhesség alatt, mint a szülés után, míg a szülés utáni expozíció általában magasabb volt, mint a nem terhes felnőtteknél (6. táblázat). Az expozíció általában hasonló volt a terhesség második és harmadik trimeszterében; az expozíció általában hasonló volt a szülés utáni 6. és 12. hét között is. A biktegravir, emtricitabin és tenofovir-alafenamid expozíció-válasz összefüggései alapján a terhesség alatti expozíció-változások nem tekinthetők klinikailag relevánsnak; terhes betegeknél azonban ajánlott módosítani az egyidejűleg alkalmazott, polivalens kationokat tartalmazó orális gyógyszerek vagy étrend-kiegészítők adagolását (lásd 4.5 pont).

6. táblázat: A biktegravir, emtricitabin és tenofovir-alafenamid egyensúlyi farmakokinetikai paraméterei HIV-fertőzött, virológiailag szupprimált terhes nőknél a harmadik trimeszterben és a szülés utáni 12. héten, összehasonlítva a HIV-1-fertőzött, nem terhes felnőttek archív adataival

Paraméter: Átlag (%CV)	Harmadik trimeszter (N=30)	Szülés utáni 12. hét (N=32)	Nem terhes HIV-1-fertőzött felnőttek
Biktegravir			
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
Kötetlen AUC _{tau} ^a (µg•h/ml)	0,219 (33,9)	0,374 (32,2)	NA
C _{trough} (µg/ml)	1,07 (41,7)	3,64 (34,1)	2,61 (35,2) ^b
Emtricitabin			
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
Tenofovir-alafenamid			
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
Kötetlen AUC _{tau} ^a (µg•h/ml)	0,016 (28,4)	0,017 (23,4)	NA

CV = változás együtthatója; N/A = nem alkalmazható

a Kiszámítása az egyes AUC_{tau}-becsléseknek a kötetlen frakció százalékos értékével történő korrekciójával történik.

b Az 1489, 1490, 1844 és 1878 vizsgálatokban végzett populációs farmakokinetikai elemzésből; N = 1193.

c Az 1489, 1490, 1844 és 1878 vizsgálatokban végzett intenzív farmakokinetikai elemzésből; N = 77.

d Az 1844 és 1490 vizsgálatokban végzett populációs farmakokinetikai elemzésből; N = 486.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A biktegravir a hagyományos genotoxicitási vizsgálatokban nem volt mutagén vagy klasztogén.

A biktegravir nem volt karcinogén egy 6 hónapos, rasH2 transzgenikus egerekkel végzett vizsgálatban (hímeknél legfeljebb 100 mg/ttkg/nap dózist alkalmazva, ami az ajánlott emberi dózis esetén az embert érő expozíciónál körülbelül 15-ször nagyobb expozíciót eredményezett, illetve nőstényeknél legfeljebb 300 mg/ttkg/nap dózist alkalmazva, ami az ajánlott emberi dózis esetén az embert érő expozíciónál körülbelül 23-szor nagyobb expozíciót eredményezett), sem egy 2 éves, patkányokkal végzett vizsgálatban (legfeljebb 300 mg/ttkg/nap dózist alkalmazva, ami az embert érő expozíciónál körülbelül 31-szer nagyobb expozíciót eredményezett).

A biktegravir majmokkal végzett vizsgálataiban azt találták, hogy a toxicitás elsődleges célszerve a máj. Egy 39 hetes, 1000 mg/ttkg/nap dózissal végzett vizsgálatban, amely az embernél ajánlott dózis melletti expozíció körülbelül 16-szorosát eredményezte, hepatobiliaris toxicitást írtak le, amely 4 hetes felépülési időtartam után részlegesen reverzibilis volt.

A biktegravirral végzett állatkísérletekben nem találták teratogenitást, illetve a reprodukív funkcióra kifejtett hatás jelét. A vemhesség alatt biktegravirral kezelt patkány és nyúl anyaállatok utódainál nem észleltek a fejlődési végpontokra kifejtett, toxikológiailag szignifikáns hatásokat.

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási, reprodukcióra és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy az emtricitabin alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges

kockázat nem várható. Az emtricitabin kismértékű karcinogén potenciált mutatott egereknél és patkányoknál.

A tenofovir-alafenamiddal patkányoknál és kutyáknál elvégzett nem klinikai jellegű vizsgálatok eredményei azt mutatják, hogy a toxicitás elsődleges célszerve a csont és a vese. A csontokra kifejtett toxikus hatás patkányoknál és kutyáknál csökkent csontsűrűség formájában figyelhető meg a B/F/TAF beadása után várt expozíciónál legalább 43-szor magasabb tenofovir-expozíciók mellett. A kutyák szemében minimális hízósejtes infiltráció állt fenn a B/F/TAF beadása után várt expozíciónál kb. 14-szer magasabb tenofovir-alafenamid- és kb. 43-szor magasabb tenofovir-expozíciók mellett.

A hagyományos genotoxicitási vizsgálatok során a tenofovir-alafenamid nem volt mutagén vagy klasztogén hatású.

Mivel patkányoknál és egereknél a tenofovir-alafenamid beadása után alacsonyabb a tenofovir-expozíció a tenofovir-dizoproxilhez képest, karcinogenitási vizsgálatokat, valamint patkányoknál perinatális és posztnatális vizsgálatokat csak a tenofovir-dizoproxillal végeztek. A hagyományos – karcinogenitási, valamint reprodukcióra és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható. Patkányokon és nyulakon végzett reprodukciós toxicitási vizsgálatok nem mutattak semmilyen, a párázsi, fertilitási, terhességi vagy magzati paraméterekre gyakorolt hatást. Azonban perinatális és posztnatális toxicitási vizsgálatokban, az anyára nézve toxikus dózisok mellett, a tenofovir-dizoproxil csökkentette az állatkölykök életképességi indexét és születési súlyát.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

mikrokristályos cellulóz (E460)
kroszkarmellóz-nátrium (E468)
magnézium-sztearát (E470b)

Filmbevonat

poli(vinil-alkohol) (E203)
titán-dioxid (E171)
makrogol (E1521)
talkum (E553b)
vörös vas-oxid (E172)
fekete vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Tartály

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. A tartályt tartsa jól lezárva. Ne használja, ha a tartály nyílásán lévő lezárás eltört vagy hiányzik.

Buboréksomagolás

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. Ne alkalmazza, ha a buboréksomagoláson a fólia szakadt vagy lyukas.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Az alábbi kiszerelések kaphatók:

Tartály

A Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg és 50 mg/200 mg/25 mg tabletták fehér, nagy sűrűségű polietilén (HDPE) műanyagból készült, polipropilén, folyamatos csavarmenettel záródó, gyermekbiztos zárással ellátott, indukciós módszerrel aktivált alumínium fóliával bélelt, 30 db filmtablettát tartalmazó tartályba vannak csomagolva. Mindegyik tartály nedvességmegkötő szilikagél betétet és poliészter tekercset tartalmaz.

- 1 db, 30 filmtablettát tartalmazó tartály külsődobozban
- 90 filmtablettát tartalmazó (3 db, 30 filmtablettát tartalmazó tartály) külső dobozban.

Buboréksomagolás

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg polivinilklorid/polietilén/poliklórt trifluoretilén (PVC/PE/PCTFE) fóliát tartalmazó buboréksomagolásban, alumínium borítással lezárva, az egyes buborékokban molekulaszűrő nedvességmegkötő anyaggal.

- 1 db, 30 filmtablettát tartalmazó (4 db, 7 filmtablettát tartalmazó buboréksomagolás és 1 db, 2 filmtablettát tartalmazó buboréksomagolás) külső dobozban.
- 90 filmtablettát tartalmazó (3 db, 30 filmtablettát tartalmazó buboréksomagolás) külső dobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Gilead Sciences Ireland UC
Carriagtohill
County Cork, T45 DP77
Írország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ
KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2018. június 21.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2023. január 10.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN
FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TARTÁLY ÉS DOBOZ CÍMKESZÖVEGE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg filmtabletta
biktegravir/emtricitabin/tenofovir-alafenamid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

30 mg biktegravirnak megfelelő biktegravir-nátriumot, 120 mg emtricitabint és 15 mg tenofovir-alafenamidnak megfelelő tenofovir-alafenamid-fumarátot tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 filmtabletta

90 filmtabletta (3 db 30 filmtablettát tartalmazó tartály)

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. **A tartályt tartsa jól lezárva.**

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1289/005 30 db filmtabletta
EU/1/18/1289/006 90 db filmtabletta (3 db 30 filmtablettát tartalmazó tartály)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg [csak a külső csomagoláson]

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva. [csak a külső csomagoláson]

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC {szám}
SN {szám}
NN {szám}

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TARTÁLY ÉS DOBOZ CÍMKESZÖVEGE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg filmtabletta
biktegravir/emtricitabin/tenofovir-alafenamid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg biktegravirnak megfelelő biktegravir-nátriumot, 200 mg emtricitabint és 25 mg tenofovir-alafenamidnak megfelelő tenofovir-alafenamid-fumarátot tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 filmtabletta

90 filmtabletta (3 db 30 filmtablettát tartalmazó tartály)

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. **A tartályt tartsa jól lezárva.**

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1289/001 30 db filmtabletta
EU/1/18/1289/002 90 db filmtabletta (3 db 30 filmtablettát tartalmazó tartály)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg [csak a külső csomagoláson]

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva. [csak a külső csomagoláson]

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC {szám}
SN {szám}
NN {szám}
[csak a külső csomagoláson]

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**EGYSÉG BUBORÉKCSOMAGOLÁS KÜLSŐ DOBOZA****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg filmtabletta
biktegravir/emtricitabin/tenofovir-alafenamid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg biktegravirnak megfelelő biktegravir-nátriumot, 200 mg emtricitabint és 25 mg tenofovir-alafenamidnak megfelelő tenofovir-alafenamid-fumarátot tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

30 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazás

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1289/003 30 db filmdoboz

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Biktarvy [Csak a külső csomagoláson]

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítóval 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC {szám}
SN {szám}
NN {szám}

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS GYŰJTŐCSOMAGOLÁSÁNAK KÜLSŐ DOBOZA (BLUE BOX-SZAL)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg filmtabletta
biktegravir/emtricitabin/tenofovir-alafenamid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg biktegravirnak megfelelő biktegravir-nátriumot, 200 mg emtricitabint és 25 mg tenofovir-alafenamidnak megfelelő tenofovir-alafenamid-fumarátot tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Gyűjtőcsomagolás: 90 (3 db, 30 filmtablettát tartalmazó buborékcsoomagolás) filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazás

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1289/004 90 (3 db, 30 filmtablettát tartalmazó buborékcsoomagolás) filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Biktarvy [Csak a külső csomagoláson]

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC {szám}
SN {szám}
NN {szám}

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**BUBORÉKCSOMAGOLÁS GYŰJTŐCSOMAGOLÁSÁNAK KÖZBENSŐ DOBOZA (BLUE BOX NÉLKÜL)****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg filmtabletta
biktegravir/emtricitabin/tenofovir-alafenamid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg biktegravirnak megfelelő biktegravir-nátriumot, 200 mg emtricitabint és 25 mg tenofovir-alafenamidnak megfelelő tenofovir-alafenamid-fumarátot tartalmaz filmtablettaként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

30 filmtabletta Gyűjtőcsomagolás része. Külön nem értékesíthető.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazás

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1289/004 90 (3 db, 30 filmtablettát tartalmazó buborékcsomagolás) filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Biktarvy [Csak a külső csomagoláson]

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS (7 tableta buborékcsomagolásban)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg filmtabletta
biktegravir/emtricitabin/tenofovir-alafenamid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Gilead Sciences Ireland UC

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

H.
K.
Sze.
Csüt.
P.
Szo.
Vas.

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS (2 tableta buborékcsomagolásban)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg filmtabletta
biktegravir/emtricitabin/tenofovir-alafenamid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Gilead Sciences Ireland UC

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Nap – Aláhúzott üres helyet tartalmaz.
Nap – Aláhúzott üres helyet tartalmaz.

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg filmdoboz

biktegravir/emtricitabin/tenofovir-alafenamid

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

Ha a Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg filmdobozt (továbbiakban Biktarvy) gyermeke számára írták fel, vegye figyelembe, hogy a betegtájékoztatóban szereplő összes információ az Ön gyermekének szól (ebben az esetben „Ön” megszólítás helyett „Ön gyermeke” megszólítást olvasson).

A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a Biktarvy és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Biktarvy szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Biktarvy-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Biktarvy-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Biktarvy és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Biktarvy háromféle hatóanyagot tartalmaz:

- **biktegravirt**, ami integráz száltranszfer-inhibitoroként (INSTI) ismert retrovírus elleni (antiretrovirális) gyógyszer,
- **emtricitabint**, ami nukleozid-reverztranszkriptáz-gátlóként ismert (NRTI) antiretrovirális gyógyszer,
- **tenofovir-alafenamidot**, ami nukleotid-reverztranszkriptáz-gátlóként ismert (NtRTI) antiretrovirális gyógyszer.

A Biktarvy az 1-es típusú humán immundeficiencia vírus (HIV-1) okozta fertőzés kezelésére szolgáló kombinált tabletta felnőttek, serdülők, valamint 2 éves és annál idősebb, legalább 14 kg testtömegű gyermekek részére.

A Biktarvy csökkenti a szervezetében levő HIV mennyiségét. Ez javítja az immunrendszerét, és csökkenti a HIV-fertőzéshez kapcsolódó betegségek kialakulásának kockázatát.

2. Tudnivalók a Biktarvy szedése előtt

Ne szedje a Biktarvy-t

- **ha allergiás a biktegravirra, az emtricitabinre, a tenofovir-alafenamidra** vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

- **ha a következő gyógyszerek valamelyikét szedi:**
 - **rifampicin**, bizonyos bakteriális fertőzések, mint a tuberkulózis kezelésére,
 - **közönséges orbáncfű** (*Hypericum perforatum*), gyógynövény, melyet depresszió és szorongás kezelésére alkalmaznak, vagy ezt tartalmazó készítmények.

→ Ha ezek bármelyike vonatkozik Önre, **ne szedje a Biktarvy-t, és azonnal beszéljen kezelőorvosával.**

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Biktarvy szedése előtt beszéljen kezelőorvosával:

- **ha májproblémái vannak, vagy a kórelőzményében májbetegség, például májgyulladás szerepel.** Azoknál a betegeknél, akik májbetegségben, például krónikus hepatitisz B- vagy C-fertőzésben szenvednek, és akiket antiretrovirális szerrel kezelnek, fokozott a súlyos és potenciálisan halálos májszövődmények kockázata. Ha Önnek hepatitisz B-fertőzése van, kezelőorvosa gondosan mérlegelni fogja az Ön számára legmegfelelőbb kezelést.
 - **ha hepatitisz B-fertőzése van.** A májproblémák a Biktarvy szedésének abbahagyása után rosszabbodhatnak.
- Ne hagyja abba a Biktarvy szedését, ha hepatitisz B-fertőzése van. Először beszéljen kezelőorvosával. A további részleteket lásd a 3. pontban, *Ne hagyja abba a Biktarvy szedését.*
- **ha volt valaha vesebetegsége, vagy a vizsgálatok azt mutatják, hogy problémák vannak a veséjével.** A Biktarvy-kezelés megkezdésekor és a kezelés során kezelőorvosa vérvizsgálatokat rendelhet el a veseműködésének ellenőrzése érdekében.

A Biktarvy szedése idején

A Biktarvy szedésének elkezdése után figyeljen az alábbiakra:

- **gyulladás vagy fertőzés jelei**
- **ízületi fájdalom, ízületi merevség vagy csontproblémák**

→ **Ha ezen tünetek bármelyikét észleli, azonnal értesítse kezelőorvosát.** A további információkat lásd a 4. pontban, *Lehetséges mellékhatások.*

Lehetséges, hogy a Biktarvy-t hosszú távon szedőknek a jövőben veseproblémái alakulnak ki (lásd *Figyelmeztetések és óvintézkedések*).

Ez a gyógyszer nem alkalmas a HIV-fertőzés meggyógyítására. A Biktarvy szedésekor is jelentkezhetnek fertőzések vagy bármilyen más olyan betegség, ami a HIV-fertőzéssel járhat.

Gyermekek és serdülők

Ne adja ezt a gyógyszert 2 évesnél fiatalabb vagy kortól függetlenül 14 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknek. A Biktarvy alkalmazását 2 évesnél fiatalabb, illetve 14 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknél még nem vizsgálták. A 25 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek és serdülők számára a Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg filmtabletta érhető el.

A csonttömeg csökkenését tapasztalták néhány olyan, 3 és 12 év közötti életkorú gyermeknél, akik a Biktarvy-ban található hatóanyagok egyikét (tenofovir-alafenamid) kapták. Az, hogy ennek milyen hatásai vannak gyermekeknél a csontok hosszú távú egészségére és később a csonttörések kockázatára, még bizonytalan. Kezelőorvosa szükség szerint ellenőrizni fogja gyermeke csontozatának egészségét.

Egyéb gyógyszerek és a Biktarvy

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. A Biktarvy kölcsönhatásba léphet más gyógyszerekkel. Ennek következtében a Biktarvy hatóanyagainak vagy más gyógyszereknek a mennyisége megváltozhat a vérben, ami meggátolhatja a gyógyszerek megfelelő működését, vagy súlyosbíthatja a mellékhatásokat. Egyes esetekben szükséges lehet, hogy kezelőorvosa módosítsa az adagot, vagy ellenőrizze a vérképét.

Gyógyszerek, amelyeket soha nem szabad a Biktarvy-val együtt szedni:

- **rifampicin**, bizonyos bakteriális fertőzések kezelésére, mint a tuberkulózis,
- **közönséges orbáncfű** (*Hypericum perforatum*), gyógynövény, melyet depresszió és szorongás kezelésére alkalmaznak, vagy ezt tartalmazó készítmények.

→ Ha e gyógyszerek bármelyikét alkalmazza, **ne szedje a Biktarvy-t, és azonnal értesítse kezelőorvosát.**

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha a következőket szedi:

- **HIV- és/vagy hepatitisz B-fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszerek**, az alábbi hatóanyagok valamelyikével:
 - adefovir-dipivoxil, atazanavir, biktegravir, emtricitabin, lamivudin, tenofovir-alafenamid, illetve tenofovir-dizoproxil
- **antibiotikumok, bakteriális fertőzések kezelésére szolgálnak**, és a következő hatóanyagokat tartalmazzák:
 - azitromicin, klaritromicin, rifabutin vagy rifapentin
- **görcsoldó (antikonvulzív) szerek**, amelyek epilepszia kezelésére szolgálnak, az alábbi hatóanyagokkal:
 - karbamazepin, oxkarbazepin, fenobarbitál vagy fenitoin
- **immunszuppresszív szerek**, szervátültetés után a szervezet immunválaszának szabályozására alkalmazzák, ciklosporin hatóanyaggal
- **fekély kezelésére szolgáló gyógyszerek**, szukralfát hatóanyaggal

→ Tájékoztassa orvosát, amennyiben ezen gyógyszerek bármelyikét szedi. Ne hagyja abba a kezelést anélkül, hogy kezelőorvosát értesítené.

Kérje orvos vagy gyógyszerész tanácsát, ha az alábbiak valamelyikét szedi:

- **savlekötők**, amelyek gyomorfekély, gyomorégés és savas reflux kezelésére szolgálnak, és alumínium- és/vagy magnézium-hidroxidot tartalmaznak;
- **ásványi anyagok/étrend-kiegészítők** vagy **vitaminok**, amelyek magnéziumot, cinket vagy vasat tartalmaznak.

→ A Biktarvy szedése előtt kérjen tanácsot kezelőorvosától vagy gyógyszerészétől, ha ezen gyógyszerek bármelyikét szedi.

- **Alumíniumot és/vagy magnéziumot tartalmazó savlekötők és étrend-kiegészítők:** a Biktarvy-t legalább 2 órával az alumíniumot és/vagy magnéziumot tartalmazó savlekötők, illetve étrend-kiegészítők **előtt** kell bevennie. Másik lehetőségként a Biktarvy-t beveheti étkezés közben, legalább 2 órával ezek **után**. Ha azonban Ön terhes, olvassa el a *Terhesség és szoptatás* című részt.
- **Vasat és/vagy cinket tartalmazó étrend-kiegészítők:** a Biktarvy-t legalább 2 órával a vasat és/vagy cinket tartalmazó étrend-kiegészítők **előtt** kell bevennie, illetve étkezés közben azokkal együtt is bármikor bevehető. Ha azonban Ön terhes, olvassa el a *Terhesség és szoptatás* című részt.

Terhesség és szoptatás

- Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége, vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.
- Ha teherbe esik, azonnal értesítse kezelőorvosát, és kérdezze meg, hogy az Ön antiretrovirális kezelésének mik a lehetséges előnyei és hátrányai Önre és gyermekére nézve.
- **Alumíniumot és/vagy magnéziumot tartalmazó savlekötők és étrend-kiegészítők:** a terhesség során a Biktarvy-t legalább 2 órával az alumíniumot és/vagy magnéziumot tartalmazó savlekötők, gyógyszerek vagy étrend-kiegészítők **előtt** vagy 6 órával azok **után** kell bevennie.
- **Kalciumot, vasat és/vagy cinket tartalmazó étrend-kiegészítők vagy gyógyszerek:** a terhesség során a Biktarvy-t legalább 2 órával a kalciumot, vasat és/vagy cinket tartalmazó étrend-kiegészítők vagy gyógyszerek **előtt** vagy 6 órával azok **után** kell bevennie, illetve étkezés közben azokkal együtt is bármikor bevehető.

Ha terhessége ideje alatt Biktarvy-t szedett, kezelőorvosa rendszeres vérvizsgálatokat és más diagnosztikai vizsgálatokat végeztethet, hogy figyelemmel követhesse gyermeke fejlődését. Azoknál a gyermekeknél, akiknek az édesanyja a terhesség ideje alatt nukleozid-reverztranszkriptáz-inhibítort (NRTI-t) szedett, a HIV elleni védelemmel járó előnyök felülmúlták a mellékhatások veszélyét.

Ne szoptasson a Biktarvy-kezelés ideje alatt. Ezt azért szükséges betartani, mert ennek a gyógyszernek egyes hatóanyagai átjutnak az emberi anyatejbe. A szoptatás nem javasolt HIV-fertőzött nőknek, mivel a HIV-fertőzés az anyatejen keresztül áterjedhet a csecsemőre. Ha Ön szoptat vagy szoptatni szeretne, **a lehető leghamarabb beszélje ezt meg kezelőorvosával.**

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Biktarvy szédülést okozhat. Amennyiben a Biktarvy szedésekor szédül, tilos gépjárművet vezetnie, illetve kerékpározni, és gépekkel munkát végeznie.

A Biktarvy nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Biktarvy-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A Biktarvy tabletták kétféle erősségben érhetők el. Kezelőorvosa az Ön életkorának és testtömegének megfelelő tablettát fogja felírni.

A készítmény ajánlott adagja:

2 éves és annál idősebb, és legalább 14 kg testtömegű, de kevesebb mint 25 kg testtömegű gyermekek: naponta egy filmtabletta, étkezés közben vagy az étkezések között (egy 30 mg/120 mg/15 mg filmtabletta).

A keserű íz miatt nem ajánlott összerágni vagy összetörni a tablettát.

Ha nehezen tudja egészben lenyelni a tablettát, akkor ketté lehet azt osztani. Vegye be a tablettát mindkét felét egymás után a teljes adag bejuttatásához. Ne tárolja a kettéosztott tablettát.

A tablettán lévő bemetszés csak azért van, hogy Ön könnyebben eltörhesse a tablettát, ha gyermeke nehezen nyeli le azt egészben.

A 90 napos gyűjtőcsomagolás 3 db 30 napos buboréksomagolást tartalmaz.

→ **Kérje orvos vagy gyógyszerész tanácsát, ha az alábbiak valamelyikét szedi:**

- **savlekötők**, amelyek gyomorfekély, gyomorégés és savas reflux kezelésére szolgálnak, és alumínium- és/vagy magnézium-hidroxidot tartalmaznak;
- **ásványi anyagok/étrend-kiegészítők** vagy **vitaminok**, amelyek magnéziumot, cinket vagy vasat tartalmaznak.

→ **További tájékoztatásért lásd a 2. pontot** a fenti gyógyszerek és a Biktarvy együttes szedésével kapcsolatban.

Ha Ön dialízis kezelésben részesül, a Biktarvy napi adagját a dialízis befejeződése után vegye be.

Ha az előírtnál több Biktarvy-t vett be

Ha az ajánlott adagnál nagyobb mennyiségű Biktarvy-t vett be, akkor fokozódhat a mellékhatások kialakulásának kockázata (lásd 4. pont, *Lehetséges mellékhatások*).

Azonnal keresse fel kezelőorvosát, vagy a legközelebbi kórház sürgősségi osztályát és kérjen tanácsot. Legyen Önnél a gyógyszer tartálya vagy doboza, így könnyen elmagyarázhatja, hogy mit vett be.

Ha elfelejtette bevenni a Biktarvy-t

Fontos, hogy ne hagyjon ki egyetlen Biktarvy-adagot sem.

Ha mégis kihagy egy adagot:

- **ha** ezt a Biktarvy szokásos bevételi időpontjához képest **18 órán belül észreveszi**, a lehető leghamarabb be kell vennie a tablettát, majd szokásos módon vegye be a következő adagot.
- **ha** ezt a Biktarvy szokásos bevételi időpontjához képest **18 óra múlva vagy még később veszi észre**, ne vegye be a kihagyott adagot. Várja meg a következő adag szokásos bevételi idejét, és ekkor vegye be a következő adagot.

Ha a Biktarvy bevételét követő 1 órán belül **hány**, vegyen be egy másik tablettát. Ha a Biktarvy bevételét követő 1 óránál később hány, nem szükséges másik tablettát bevennie a következő előírt tablettáig.

Ne hagyja abba a Biktarvy szedését

Ne hagyja abba a Biktarvy szedését anélkül, hogy megbeszélne ezt kezelőorvosával. A Biktarvy szedésének abbahagyása súlyosan érintheti a későbbi kezelésekre adott válaszát. A Biktarvy bármilyen okból történő abbahagyása esetén a Biktarvy tablettá szedésének folytatása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Ha a Biktarvy tartaléka kifogyóban van, szerezzen be újabb tartalékot kezelőorvosától vagy gyógyszerésztől. Ez nagyon fontos, mivel a vírus mennyisége növekedésnek indulhat, ha a gyógyszer szedését akár rövid időre is abbahagyja. Ezután a betegség kezelése nehezebbé válhat.

Ha HIV- és hepatitisz B-fertőzés egyaránt fennáll Önnél, különösen fontos, hogy ne szakítsa meg a Biktarvy-kezelést anélkül, hogy először tájékoztatná kezelőorvosát. A kezelés befejezése után akár hónapokig szükség lehet további vérvizsgálatokra. Néhány, előrehaladott májbetegségben vagy májszugarodásban szenvedő beteg esetén nem javasolt a kezelés megszakítása, mert ez a hepatitisz súlyosbodásához vezethet, ami életveszélyes lehet.

→ **Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát** az olyan új vagy szokatlan tünetekről, melyeket a kezelés megszakítása után észlelt, főleg, ha ezek a tünetek a hepatitisz B tünetekre emlékeztetnek.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Lehetséges mellékhatások: azonnal forduljon orvoshoz

- **Gyulladásra vagy fertőzésre utaló jelek.** Egyes előrehaladott HIV-fertőzésben (AIDS-ben) szenvedő betegeknél, akik kórelőzményében opportunista fertőzések (gyenge immunrendszerű személyeknél kialakuló fertőzések) szerepelnek, az előző fertőzésekből származó gyulladás okozta jelek és tünetek a HIV-kezelés elkezdése után hamarosan jelentkezhetnek. Úgy gondolják, hogy ezek a tünetek a szervezet immunválaszáinak javulása következtében jelentkeznek, ami lehetővé teszi a szervezet számára, hogy felvegye a harcot az előzőleg már meglévő, tünetmentes fertőzésekkel.
- **Autoimmun betegségek,** vagyis olyan állapotok, amelyekben az immunrendszer a szervezet egészséges szöveteit támadja meg, szintén kialakulhatnak, miután gyógyszereket kezd szedni a HIV-fertőzés kezelésére. Az autoimmun betegségek több hónappal a kezelés megkezdése után is felléphetnek. Figyeljen oda a fertőzés tüneteire, illetve az egyéb tünetekre, mint például:
 - izomgyengeség,
 - a kézben és a lábban kezdődő gyengeség, ami felfelé, a törzs felé halad,
 - szívdobogás érzés, remegés vagy hiperaktivitás.

→ Ha ezeket vagy gyulladásra vagy fertőzésre utaló bármely más tünetet észlel, azonnal forduljon kezelőorvosához.

Gyakori mellékhatások

(10 -ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- depresszió,
- szokatlan álmok,
- fejfájás,
- szédülés,
- hasmenés,
- hányinger,
- fáradtság,
- testtömeg-növekedés.

Nem gyakori mellékhatások

(100 -ból legfeljebb 1 beteget érinthet)

- vérszegénység,
- hányás,
- hasi fájdalom,
- emésztési problémák miatt étkezés után jelentkező rossz közérzet (*diszpepszia*),
- bélgázképződés (*flatulencia*),
- az arc, az ajak, a nyelv és a torok vizenyője (*angioödéma*),
- viszketés (*pruritusz*),
- kiütés,
- csalánkiütés (*urtikária*)
- ízületi fájdalom (*artralgia*),
- öngyilkossági gondolatok és öngyilkossági kísérlet (különösen olyan betegeknél, akiknél korábban előfordult depresszió vagy mentális probléma),
- szorongás,
- alvászavarok.

A vérvizsgálatoknál az alábbiak szintén előfordulhatnak:

- a bilirubin és/vagy a szérum kreatinin vérszintjének emelkedése.

Ritka mellékhatások

(1000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Stevens–Johnson-szindróma (SJS), ami olyan életveszélyes betegség, amely rendszerint influenzaszerű tünetekkel kezdődik. Néhány nap múlva egyéb tünetek jelennek meg, többek között:
 - Fájdalmas, égettnek tűnő vörös vagy bíborszínű, hámló bőr
 - Felhólyagosodás a bőrén, száján, orrán és a nemi szervein
 - Vörös, fájdalmas, könnyező szemek

→ Ha ezen tünetek bármelyikét tapasztalja, azonnal hagyja abba a gyógyszer alkalmazását és azonnal tájékoztassa kezelőorvosát.

→ Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, tájékoztassa kezelőorvosát.

HIV-kezelés során észlelt egyéb lehetséges mellékhatások

Az alábbi mellékhatások gyakorisága nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

- **Csontproblémák.** Kombinált antiretrovirális gyógyszerekkel (mint a Biktarvy) kezelt egyes betegeknél egy *oszteonekrózisnak* nevezett csontbetegség alakulhat ki (a csontszövet elhalása, amit a csont vérellátásának megszűnése okoz). A betegség kialakulásának lehetséges kockázati tényezői az alábbiak: az ilyen típusú gyógyszerek hosszú távú szedése, kortikoszteroidok szedése, alkoholfogyasztás, nagyon legyengült immunrendszer, valamint a túlsúly. Az oszteonekrózis jelei az alábbiak:
 - ízületi merevség,
 - ízületi fájdalom (különösen a csípő, térd és váll területén),
 - mozgási nehézségek.

→ Ha ezen tünetek bármelyikét észleli, forduljon kezelőorvosához.

A HIV-ellenes kezelés során növekedhet a testtömeg, illetve emelkedhet a vérsírok és a vércukor szintje. Ez részben az egészségi állapot és az életmód rendeződésével, illetve a vérsírok esetében olykor magukkal a HIV-ellenes gyógyszerekkel függ össze. Kezelőorvosa ellenőrizni fogja ezeket a változásokat.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az **V. függelékben található elérhetőségeken keresztül**. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Biktarvy-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a tartályon vagy a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. A tartályt tartsa jól lezárva. Ne használja, ha a tartály nyílásán lévő lezárás eltört vagy hiányzik.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Biktarvy?

A készítmény hatóanyagai a biktegravir, az emtricitabin és a tenofovir-alafenamid. A Biktarvy tabletta 30 mg biktegravirnak megfelelő biktegravir-nátriumot, 120 mg emtricitabint és 15 mg tenofovir-alafenamidnak megfelelő tenofovir-alafenamid-fumarátot tartalmaz.

Egyéb összetevők

Tablettamag

Mikrokristályos cellulóz (E460), kroszkarmellóz-nátrium (E468), magnézium-sztearát (E470b).

Filmbevonat

Poli(vinil-alkohol) (E203), titán-dioxid (E171), makrogol (E1521), talkum (E553b), vörös vas-oxid (E172), fekete vas-oxid (E172).

Milyen a Biktarvy külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg filmtabletta rózsaszín, kapszula alakú filmtabletta, melynek egyik oldalán „BVY” felirat szerepel mélynyomással, a másik oldalán pedig bemetszés található.

A tabletták tartályban kaphatók. Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A Biktarvy 30 db tablettát tartalmazó tartályban és 3 tartályt (egyenként 30 tablettával) tartalmazó csomagban kapható. Minden tartály nedvességmegkötő szilikagél betétet tartalmaz, melyet a tabletták védelme érdekében a tartályban kell hagyni. A nedvességmegkötő szilikagél különálló tasakban vagy dobozkában van, lenyelni nem szabad.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írország

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Gilead Sciences GmbH
Tel: + 49 (0) 89 8998900

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg filmdoboz

biktegravir/emtricitabin/tenofovir-alafenamid

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

Ha a Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg filmdobozt (továbbiakban Biktarvy) gyermeke számára írták fel, vegye figyelembe, hogy a betegtájékoztatóban szereplő összes információ az Ön gyermekének szól (ebben az esetben „Ön” megszólítás helyett „Ön gyermeke” megszólítást olvasson).

A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a Biktarvy és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Biktarvy szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Biktarvy-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Biktarvy-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Biktarvy és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Biktarvy háromféle hatóanyagot tartalmaz:

- **biktegravirt**, ami integráz száltranszfer-inhibitoroként (INSTI) ismert retrovírus elleni (antiretrovirális) gyógyszer,
- **emtricitabint**, ami nukleozid-reverztranszkriptáz-gátlóként ismert (NRTI) antiretrovirális gyógyszer,
- **tenofovir-alafenamidot**, ami nukleotid-reverztranszkriptáz-gátlóként ismert (NtRTI) antiretrovirális gyógyszer.

A Biktarvy az 1-es típusú humán immundeficiencia vírus (HIV-1) okozta fertőzés kezelésére szolgáló kombinált tabletta felnőttek, serdülők, valamint 2 éves és annál idősebb, legalább 14 kg testtömegű gyermekek részére.

A Biktarvy csökkenti a szervezetében levő HIV mennyiségét. Ez javítja az immunrendszerét, és csökkenti a HIV-fertőzéshez kapcsolódó betegségek kialakulásának kockázatát.

2. Tudnivalók a Biktarvy szedése előtt

Ne szedje a Biktarvy-t

- **ha allergiás a biktegravirra, az emtricitabinre, a tenofovir-alafenamidra** vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

- **ha a következő gyógyszerek valamelyikét szedi:**
 - **rifampicin**, bizonyos bakteriális fertőzések, mint a tuberkulózis kezelésére,
 - **közönséges orbáncfű** (*Hypericum perforatum*), gyógynövény, melyet depresszió és szorongás kezelésére alkalmaznak, vagy ezt tartalmazó készítmények.

→ Ha ezek bármelyike vonatkozik Önre, **ne szedje a Biktarvy-t, és azonnal beszéljen kezelőorvosával.**

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Biktarvy szedése előtt beszéljen kezelőorvosával:

- **ha májproblémái vannak, vagy a kórelőzményében májbetegség, például májgyulladás szerepel.** Azoknál a betegeknél, akik májbetegségben, például krónikus hepatitisz B- vagy C-fertőzésben szenvednek, és akiket antiretrovirális szerrel kezelnek, fokozott a súlyos és potenciálisan halálos májszövődmények kockázata. Ha Önnek hepatitisz B-fertőzése van, kezelőorvosa gondosan mérlegelni fogja az Ön számára legmegfelelőbb kezelést.
 - **ha hepatitisz B-fertőzése van.** A májproblémák a Biktarvy szedésének abbahagyása után rosszabbodhatnak.
- Ne hagyja abba a Biktarvy szedését, ha hepatitisz B-fertőzése van. Először beszéljen kezelőorvosával. A további részleteket lásd a 3. pontban, *Ne hagyja abba a Biktarvy szedését.*
- **ha volt valaha vesebetegsége, vagy a vizsgálatok azt mutatják, hogy problémák vannak a veséjével.** A Biktarvy-kezelés megkezdésekor és a kezelés során kezelőorvosa vérvizsgálatokat rendelhet el a veseműködésének ellenőrzése érdekében.

A Biktarvy szedése idején

A Biktarvy szedésének elkezdése után figyeljen az alábbiakra:

- **gyulladás vagy fertőzés jelei**
- **ízületi fájdalom, ízületi merevség vagy csontproblémák**

→ **Ha ezen tünetek bármelyikét észleli, azonnal értesítse kezelőorvosát.** A további információkat lásd a 4. pontban, *Lehetséges mellékhatások.*

Lehetséges, hogy a Biktarvy-t hosszú távon szedőknek a jövőben veseproblémái alakulnak ki (lásd *Figyelmeztetések és óvintézkedések*).

Ez a gyógyszer nem alkalmas a HIV-fertőzés meggyógyítására. A Biktarvy szedésekor is jelentkezhetnek fertőzések vagy bármilyen más olyan betegség, ami a HIV-fertőzéssel járhat.

Gyermekek és serdülők

Ne adja ezt a gyógyszert kortól függetlenül 25 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknek és serdülőknek. A 2 éves és annál idősebb, legalább 14 kg-os, de 25 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek számára a Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg filmtabletta érhető el. A Biktarvy alkalmazását 2 évesnél fiatalabb, illetve 14 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknél még nem vizsgálták.

A csonttömeg csökkenését tapasztalták néhány olyan, 3 és 12 év közötti életkorú gyermeknél, akik a Biktarvy-ban található hatóanyagok egyikét (tenofovir-alafenamid) kapták. Az, hogy ennek milyen hatásai vannak gyermekeknél a csontok hosszú távú egészségére és később a csonttörések kockázatára, még bizonytalan. Kezelőorvosa szükség szerint ellenőrizni fogja gyermeke csontozatának egészségét.

Egyéb gyógyszerek és a Biktarvy

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. A Biktarvy kölcsönhatásba léphet más gyógyszerekkel. Ennek következtében a Biktarvy hatóanyagainak vagy más gyógyszereknek a mennyisége megváltozhat a vérben, ami meggátolhatja a gyógyszerek megfelelő működését, vagy súlyosbíthatja a mellékhatásokat. Egyes esetekben szükséges lehet, hogy kezelőorvosa módosítsa az adagot, vagy ellenőrizze a vérképét.

Gyógyszerek, amelyeket soha nem szabad a Biktarvy-val együtt szedni:

- **rifampicin**, bizonyos bakteriális fertőzések kezelésére, mint a tuberkulózis,
- **közönséges orbáncfű** (*Hypericum perforatum*), gyógynövény, melyet depresszió és szorongás kezelésére alkalmaznak, vagy ezt tartalmazó készítmények.

→ Ha e gyógyszerek bármelyikét alkalmazza, **ne szedje a Biktarvy-t, és azonnal értesítse kezelőorvosát.**

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha a következőket szedi:

- **HIV- és/vagy hepatitisz B-fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszerek**, az alábbi hatóanyagok valamelyikével:
 - adefovir-dipivoxil, atazanavir, biktegravir, emtricitabin, lamivudin, tenofovir-alafenamid, illetve tenofovir-dizoproxil
- **antibiotikumok, bakteriális fertőzések kezelésére szolgálnak**, és a következő hatóanyagokat tartalmazzák:
 - azitromicin, klaritromicin, rifabutin vagy rifapentin
- **görcsoldó (antikonvulzív) szerek**, amelyek epilepszia kezelésére szolgálnak, az alábbi hatóanyagokkal:
 - karbamazepin, oxkarbazepin, fenobarbitál vagy fenitoin
- **immunszuppresszív szerek**, szervátültetés után a szervezet immunválaszának szabályozására alkalmazzák, ciklosporin hatóanyaggal
- **fekély kezelésére szolgáló gyógyszerek**, szukralfát hatóanyaggal

→ Tájékoztassa orvosát, amennyiben ezen gyógyszerek bármelyikét szedi. Ne hagyja abba a kezelést anélkül, hogy kezelőorvosát értesítené.

Kérje orvos vagy gyógyszerész tanácsát, ha az alábbiak valamelyikét szedi:

- **savlekötők**, amelyek gyomorfekély, gyomorégés és savas reflux kezelésére szolgálnak, és alumínium- és/vagy magnézium-hidroxidot tartalmaznak;
- **ásványi anyagok/étrend-kiegészítők** vagy **vitaminok**, amelyek magnéziumot, cinket vagy vasat tartalmaznak.

→ A Biktarvy szedése előtt kérjen tanácsot kezelőorvosától vagy gyógyszerészétől, ha ezen gyógyszerek bármelyikét szedi.

- **Alumíniumot és/vagy magnéziumot tartalmazó savlekötők és étrend-kiegészítők:** a Biktarvy-t legalább 2 órával az alumíniumot és/vagy magnéziumot tartalmazó savlekötők, illetve étrend-kiegészítők **előtt** kell bevennie. Másik lehetőségként a Biktarvy-t beveheti étkezés közben, legalább 2 órával ezek **után**. Ha azonban Ön terhes, olvassa el a *Terhesség és szoptatás* című részt.
- **Vasat és/vagy cinket tartalmazó étrend-kiegészítők:** a Biktarvy-t legalább 2 órával a vasat és/vagy cinket tartalmazó étrend-kiegészítők **előtt** kell bevennie, illetve étkezés közben azokkal együtt is bármikor bevehető. Ha azonban Ön terhes, olvassa el a *Terhesség és szoptatás* című részt.

Terhesség és szoptatás

- Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége, vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.
- Ha teherbe esik, azonnal értesítse kezelőorvosát, és kérdezze meg, hogy az Ön antiretrovirális kezelésének mik a lehetséges előnyei és hátrányai Önre és gyermekére nézve.
- **Alumíniumot és/vagy magnéziumot tartalmazó savlekötők és étrend-kiegészítők:** a terhesség során a Biktarvy-t legalább 2 órával az alumíniumot és/vagy magnéziumot tartalmazó savlekötők, gyógyszerek vagy étrend-kiegészítők **előtt** vagy 6 órával azok **után** kell bevennie.
- **Kalciumot, vasat és/vagy cinket tartalmazó étrend-kiegészítők vagy gyógyszerek:** a terhesség során a Biktarvy-t legalább 2 órával a kalciumot, vasat és/vagy cinket tartalmazó étrend-kiegészítők vagy gyógyszerek **előtt** vagy 6 órával azok **után** kell bevennie, illetve étkezés közben azokkal együtt is bármikor bevehető.

Ha terhessége ideje alatt Biktarvy-t szedett, kezelőorvosa rendszeres vérvizsgálatokat és más diagnosztikai vizsgálatokat végeztethet, hogy figyelemmel követhesse gyermeke fejlődését. Azoknál a gyermekeknél, akiknek az édesanyja a terhesség ideje alatt nukleozid-reverztranszkriptáz-inhibítort (NRTI-t) szedett, a HIV elleni védelemmel járó előnyök felülmúlták a mellékhatások veszélyét.

Ne szoptasson a Biktarvy-kezelés ideje alatt. Ezt azért szükséges betartani, mert ennek a gyógyszernek egyes hatóanyagai átjutnak az emberi anyatejbe. A szoptatás javasolt HIV-fertőzött nőknek, mivel a HIV-fertőzés az anyatejen keresztül áterjedhet a csecsemőre. Ha Ön szoptat vagy szoptatni szeretne, **a lehető leghamarabb beszélje ezt meg kezelőorvosával.**

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Biktarvy szédülést okozhat. Amennyiben a Biktarvy szedésekor szédül, tilos gépjárművet vezetnie, illetve kerékpározni, és gépekkel munkát végeznie.

A Biktarvy nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Biktarvy-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A Biktarvy tabletták kétféle erősségben érhetők el. Kezelőorvosa az Ön életkorának és testtömegének megfelelő tablettát fogja felírni.

A készítmény ajánlott adagja:

Felnőttek, serdülők és legalább 25 kg testtömegű gyermekek: naponta egy filmtabletta, étkezés közben vagy az étkezések között (egy 50 mg/200 mg/25 mg filmtabletta).

A keserű íz miatt nem ajánlott összerágni vagy összetörni a tablettát.

Ha nehezen tudja egészben lenyelni a tablettát, akkor ketté lehet azt osztani. Vegye be a tablettát mindkét felét egymás után a teljes adag bejuttatásához. Ne tárolja a kettéosztott tablettát.

A 30 napos Biktarvy buboréksomagolás 4 db 7 tablettát tartalmazó buboréksomagolást és 1 db 2 tablettát tartalmazó buboréksomagolást tartalmaz. Annak érdekében, hogy a 30 nap során a gyógyszereszedését követni tudja, a 7 tablettát tartalmazó buboréksomagolásokra rá vannak nyomtatva a hét napjai, a 2 tablettát tartalmazó buboréksomagoláson lévő helyekre pedig felírhatja a hét megfelelő napjait.

A 90 napos gyűjtőcsomagolás 3 db 30 napos buboréksomagolást tartalmaz.

→ **Kérje orvos vagy gyógyszerész tanácsát, ha az alábbiak valamelyikét szedi:**

- **savlekötők**, amelyek gyomorfekély, gyomorégés és savas reflux kezelésére szolgálnak, és alumínium- és/vagy magnézium-hidroxidot tartalmaznak;
- **ásványi anyagok/étrend-kiegészítők** vagy **vitaminok**, amelyek magnéziumot, cinket vagy vasat tartalmaznak.

→ **További tájékoztatásért lásd a 2. pontot** a fenti gyógyszerek és a Biktarvy együttes szedésével kapcsolatban.

Ha Ön dialízis kezelésben részesül, a Biktarvy napi adagját a dialízis befejeződése után vegye be.

Ha az előírtnál több Biktarvy-t vett be

Ha az ajánlott adagnál nagyobb mennyiségű Biktarvy-t vett be, akkor fokozódhat a mellékhatások kialakulásának kockázata (lásd 4. pont, *Lehetséges mellékhatások*).

Azonnal keresse fel kezelőorvosát, vagy a legközelebbi kórház sürgősségi osztályát és kérjen tanácsot. Legyen Önnél a gyógyszer tartálya vagy doboza, így könnyen elmagyarázhatja, hogy mit vett be.

Ha elfelejtette bevenni a Biktarvy-t

Fontos, hogy ne hagyjon ki egyetlen Biktarvy-adagot sem.

Ha mégis kihagy egy adagot:

- **ha** ezt a Biktarvy szokásos bevételi időpontjához képest **18 órán belül észreveszi**, a lehető leghamarabb be kell vennie a tablettát, majd szokásos módon vegye be a következő adagot.
- **ha** ezt a Biktarvy szokásos bevételi időpontjához képest **18 óra múlva vagy még később veszi észre**, ne vegye be a kihagyott adagot. Várja meg a következő adag szokásos bevételi idejét, és ekkor vegye be a következő adagot.

Ha a Biktarvy bevételét követő 1 órán belül **hány**, vegyen be egy másik tablettát. Ha a Biktarvy bevételét követő 1 óránál később **hány**, nem szükséges másik tablettát bevennie a következő előírt adag tablettáig.

Ne hagyja abba a Biktarvy szedését

Ne hagyja abba a Biktarvy szedését anélkül, hogy megbeszélne ezt kezelőorvosával. A Biktarvy szedésének abbahagyása súlyosan érintheti a későbbi kezelésekre adott válaszát. A Biktarvy bármilyen okból történő abbahagyása esetén a Biktarvy tablettá szedésének folytatása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Ha a Biktarvy tartaléka kifogyóban van, szerezzen be újabb tartalékot kezelőorvosától vagy gyógyszerésztől. Ez nagyon fontos, mivel a vírus mennyisége növekedésnek indulhat, ha a gyógyszer szedését akár rövid időre is abbahagyja. Ezután a betegség kezelése nehezebbé válhat.

Ha HIV- és hepatitisz B-fertőzés egyaránt fennáll Önnél, különösen fontos, hogy ne szakítsa meg a Biktarvy-kezelést anélkül, hogy először tájékoztatná kezelőorvosát. A kezelés befejezése után akár hónapokig szükség lehet további vérvizsgálatokra. Néhány, előrehaladott májbetegségben vagy májszugarodásban szenvedő beteg esetén nem javasolt a kezelés megszakítása, mert ez a hepatitisz súlyosbodásához vezethet, ami életveszélyes lehet.

→ **Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát** az olyan új vagy szokatlan tünetekről, melyeket a kezelés megszakítása után észlelt, főleg, ha ezek a tünetek a hepatitisz B tünetekre emlékeztetnek.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Lehetséges mellékhatások: azonnal forduljon orvoshoz

- **Gyulladásra vagy fertőzésre utaló jelek.** Egyes előrehaladott HIV-fertőzésben (AIDS-ben) szenvedő betegeknél, akik kórelőzményében opportunista fertőzések (gyenge immunrendszerű személyeknél kialakuló fertőzések) szerepelnek, az előző fertőzésekből származó gyulladás okozta jelek és tünetek a HIV-kezelés elkezdése után hamarosan jelentkezhetnek. Úgy gondolják, hogy ezek a tünetek a szervezet immunválaszáinak javulása következtében jelentkeznek, ami lehetővé teszi a szervezet számára, hogy felvegye a harcot az előzőleg már meglévő, tünetmentes fertőzésekkel.
- **Autoimmun betegségek,** vagyis olyan állapotok, amelyekben az immunrendszer a szervezet egészséges szöveteit támadja meg, szintén kialakulhatnak, miután gyógyszereket kezd szedni a HIV-fertőzés kezelésére. Az autoimmun betegségek több hónappal a kezelés megkezdése után is felléphetnek. Figyeljen oda a fertőzés tüneteire, illetve az egyéb tünetekre, mint például:
 - izomgyengeség,
 - a kézben és a lábban kezdődő gyengeség, ami felfelé, a törzs felé halad,
 - szívdobogás érzés, remegés vagy hiperaktivitás.

→ Ha ezeket vagy gyulladásra vagy fertőzésre utaló bármely más tünetet észlel, azonnal forduljon kezelőorvosához.

Gyakori mellékhatások

(10 -ból legfeljebb 1 beteget érinthet)

- depresszió,
- szokatlan álmok,
- fejfájás,
- szédülés,
- hasmenés,
- hányinger,
- fáradtság,
- testtömeg-növekedés.

Nem gyakori mellékhatások

(100 -ból legfeljebb 1 beteget érinthet)

- vérszegénység,
- hányás,
- hasi fájdalom,
- emésztési problémák miatt étkezés után jelentkező rossz közérzet (*diszpepszia*),
- bélgázképződés (*flatulencia*),
- az arc, az ajak, a nyelv és a torok vizenyője (*angioödéma*),
- viszketés (*pruritusz*),
- kiütés,
- csalánkiütés (*urtikária*),
- ízületi fájdalom (*artralgia*),
- öngyilkossági gondolatok és öngyilkossági kísérlet (különösen olyan betegeknél, akiknél korábban előfordult depresszió vagy mentális probléma),
- szorongás,
- alvászavarok.

A vérvizsgálatoknál az alábbiak szintén előfordulhatnak:

- a bilirubin és/vagy a szérum kreatinin vérszintjének emelkedése.

Ritka mellékhatások

(1000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Stevens–Johnson-szindróma (SJS), ami olyan életveszélyes betegség, amely rendszerint influenzaszerű tünetekkel kezdődik. Néhány nap múlva egyéb tünetek jelennek meg, többek között:
 - Fájdalmas, égettnek tűnő vörös vagy bíborszínű, hámló bőr
 - Felhólyagosodás a bőrén, száján, orrán és a nemi szervein
 - Vörös, fájdalmas, könnyező szemek

→ Ha ezen tünetek bármelyikét tapasztalja, azonnal hagyja abba a gyógyszer alkalmazását és azonnal tájékoztassa kezelőorvosát.

→ Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, tájékoztassa kezelőorvosát.

HIV-kezelés során észlelt egyéb lehetséges mellékhatások

Az alábbi mellékhatások gyakorisága nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

- **Csontproblémák.** Kombinált antiretrovirális gyógyszerekkel (mint a Biktarvy) kezelt egyes betegeknél egy *oszteonekrózisnak* nevezett csontbetegség alakulhat ki (a csontszövet elhalása, amit a csont vérellátásának megszűnése okoz). A betegség kialakulásának lehetséges kockázati tényezői az alábbiak: az ilyen típusú gyógyszerek hosszú távú szedése, kortikoszteroidok szedése, alkoholfogyasztás, nagyon legyengült immunrendszer, valamint a túlsúly. Az oszteonekrózis jelei az alábbiak:
 - ízületi merevség,
 - ízületi fájdalom (különösen a csípő, térd és váll területén),
 - mozgási nehézségek.

→ Ha ezen tünetek bármelyikét észleli, forduljon kezelőorvosához.

A HIV-ellenes kezelés során növekedhet a testtömeg, illetve emelkedhet a vérsírok és a vércukor szintje. Ez részben az egészségi állapot és az életmód rendeződésével, illetve a vérsírok esetében olykor magukkal a HIV-ellenes gyógyszerekkel függ össze. Kezelőorvosa ellenőrizni fogja ezeket a változásokat.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az **V. függelékben található elérhetőségeken keresztül**. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Biktarvy-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a tartályon vagy a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Tartály

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. A tartályt tartsa jól lezárva. Ne használja, ha a tartály nyílásán lévő lezárás eltört vagy hiányzik.

Buborékcsoomagolás

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. Ne alkalmazza, ha a buborékcsoomagoláson a fólia szakadt vagy lyukas.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Biktarvy?

A készítmény hatóanyagai a biktegravir, az emtricitabin és a tenofovir-alafenamid.

A Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg filmtabletta 50 mg biktegravirnak megfelelő biktegravir-nátriumot, 200 mg emtricitabint és 25 mg tenofovir-alafenamidnak megfelelő tenofovir-alafenamid-fumarátot tartalmaz.

Egyéb összetevők

Tablettamag

Mikrokristályos cellulóz (E460), kroszkarmellóz-nátrium (E468), magnézium-sztearát (E470b).

Filmbevonat

Poli(vinil-alkohol) (E203), titán-dioxid (E171), makrogol (E1521), talkum (E553b), vörös vas-oxid (E172), fekete vas-oxid (E172).

Milyen a Biktarvy külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg filmtabletta lilásbarna, kapszula alakú filmtabletta, melynek egyik oldalán „GSI” felirat, a másik oldalán pedig a „9883” szám szerepel mélynyomással.

A tabletták tartályban vagy buborékcsoomagolásban kaphatók. Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

Tartály

A Biktarvy 30 db tablettát tartalmazó tartályban és 3 tartályt (egyenként 30 tablettával) tartalmazó csomagban kapható. Minden tartály nedvességmegkötő szilikagél betétet tartalmaz, melyet a tabletták védelme érdekében a tartályban kell hagyni. A nedvességmegkötő szilikagél különálló tasakban vagy dobozkában van, lenyelni nem szabad.

Buborékcsoomagolás

A Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg tablettát tartalmazó buborékcsoomagolásban és 3 dobozból álló gyűjtőcsomagolásban is kapható, amelyek mindegyike 30 tablettát tartalmaz. Minden egyes csomag 4 db, 7 tablettát tartalmazó buborékcsoomagolást tartalmaz és 1 db, 2 tablettát tartalmazó buborékcsoomagolást tartalmaz. Az egyes buborékok nedvességmegkötő anyagot tartalmaznak, amelyet nem szabad eltávolítani vagy lenyelni.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írország

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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 8998900

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

IV. MELLÉKLET

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK
ÉS A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY(EK) FELTÉTELEIT ÉRINTŐ
MÓDOSÍTÁSOK INDOKLÁSA

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a farmakovigilancia-kockázatértékelési bizottságnak (PRAC) a bicitegravirra/emtricitabinre/tenofovir-alafenamidra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

Tekintettel a tenofovir-alafenamid anyatejbe történő kiválasztására vonatkozó, irodalomból rendelkezésre álló adatokra, a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a tenofovir-alafenamidot tartalmazó készítmények kisériőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

Tekintettel a bicitegravir/emtricitabin/tenofovir-alafenamid-kezelésre és testtömeg-növekedésre vonatkozó, irodalomból és klinikai vizsgálatokból rendelkezésre álló adatokra, a PRAC úgy ítéli meg, hogy az ok-okozati összefüggés a bicitegravir/emtricitabin/tenofovir-alafenamid és a testtömeg-növekedés között legalábbis észszerű lehetőség. A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a bicitegravir/emtricitabin/tenofovir-alafenamid kisériőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

Tekintettel Biktarvy és a cink közötti interakcióra vonatkozó *in vitro* és forgalomba hozatalt követően rendelkezésre álló adatokra, a PRAC úgy ítéli meg, hogy a cink lehetséges kelátképző a bicitegravir/emtricitabin/tenofovir-alafenamid esetében. A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a bicitegravir/emtricitabin/tenofovir-alafenamid kisériőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

A PRAC ajánlásának áttekintése után a CHMP egyetért a PRAC általános következtetéseivel és az ajánlás indoklásával.

A forgalombahozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A bicitegravirra/emtricitabinre/tenofovir-alafenamidra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CHMP-nek az a véleménye, hogy a bicitegravirt/emtricitabint/tenofovir-alafenamidot tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kisériőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CHMP a forgalombahozatali engedély(ek) feltételeinek a módosítását javasolja.