

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg pilloli miksija b'rita
Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha bictegravir sodium ekwivalenti għal 30 mg ta' bictegravir, 120 mg ta' emtricitabine, u tenofovir alafenamide fumarate ekwivalenti għal 15 mg ta' tenofovir alafenamide.

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha bictegravir sodium ekwivalenti għal 50 mg ta' bictegravir, 200 mg ta' emtricitabine, u tenofovir alafenamide fumarate ekwivalenti għal 25 mg ta' tenofovir alafenamide.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg pilloli miksija b'rita

Pillola miksija b'rita roża, forma ta' kapsula, imnaqqxa b'"BVY" fuq naħa waħda u b'sinjal imnaqqax fuq in-naħa l-oħra tal-pillola. Kull pillola hija ta' madwar 14 mm × 6 mm. Is-sinjal imnaqqax qiegħed hemm biss biex tkun tista' taqsamha sabiex tkun tista' tiblagħha mingħajr tbatija u mhux biex taqsamha f'doži ndaqs.

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg pilloli miksija b'rita

Pillola miksija b'rita, kannella fil-vjola, forma ta' kapsula, imnaqqxa b'"GSI" fuq naħa waħda u b'"9883" fuq in-naħa l-oħra tal-pillola. Kull pillola hija ta' madwar 15 mm × 8 mm.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Biktarvy huwa indikat għat-trattament tal-infezzjoni bil-virus tal-immunodeficijenza umana-1 (HIV-1 - human immunodeficiency virus-1) fl-adulti u f'pazjenti pedjatriċi b'età ta' mill-inqas sentejn u li jiżnu mill-inqas 14-il kg mingħajr evidenza fil-preżent jew fil-passat ta' reżistenza virali għall-klassi ta' inibituri ta' integrase, emtricitabine jew tenofovir (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-terapija għandha tinbeda minn tabib b'esperjenza fl-immaniġġjar ta' infezzjoni tal-HIV.

Pożoloġija

Pazjenti pedjatriċi b'età ta' mill-inqas sentejn u li jiżnu mill-inqas 14-il kg sa inqas minn 25 kg
Pillola waħda ta' 30 mg/120 mg/15 mg li tittieħed darba kuljum.

Pazjenti adulti u pedjatriċi li jiżnu mill-inqas 25 kg
Pillola waħda ta' 50 mg/200 mg/25 mg li tittiehed darba kuljum.

Doži maqbuża

Jekk il-pazjent jinsa jieħu doża ta' Biktarvy fi żmien 18-il siegħa mill-ħin li fih tittiehed is-soltu, il-pazjent għandu jieħu Biktarvy malajr kemm jista' jkun u jkompli bl-iskeda tad-dożaġġ normali. Jekk pazjent jinsa jieħu doża ta' Biktarvy b'aktar minn 18-il siegħa, il-pazjent m'għandux jieħu d-doża maqbuża u għandu sempliċement ikompli bl-iskeda tad-dożaġġ tas-soltu.

Jekk il-pazjent jirremetti fi żmien siegħa minn meta jkun ħa Biktarvy għandha tittiehed pillola oħra. Jekk pazjent jirremetti aktar minn siegħa wara li jkun ħa Biktarvy ma jeħtieġx jieħu doża oħra ta' Biktarvy sad-doża skedata tas-soltu li jkun imiss.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

L-ebda aġġustament fid-doża ta' Biktarvy mhu meħtieġ f'pazjenti b'età ta' ≥ 65 sena (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.2).

Indeboliment tal-fwied

L-ebda aġġustament fid-doża ta' Biktarvy mhu meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment ħafif (Child-Pugh Klassi A) jew moderat (Child-Pugh Klassi B) tal-fwied. Biktarvy ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment sever (Child-Pugh Klassi C) tal-fwied, għalhekk Biktarvy mhuwiex rakkomandat għall-użu f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Indeboliment tal-kliwi

L-ebda aġġustament fid-doża ta' Biktarvy mhu meħtieġ f'pazjenti li jiżnu ≥ 35 kg bi tneħħija tal-kreatinina (CrCl) stmata ta' ≥ 30 mL/min.

L-ebda aġġustament fid-doża ta' Biktarvy mhu meħtieġ f'pazjenti adulti b'marda tal-kliwi fl-aħħar stadju (tneħħija tal-kreatinina stmata ta' < 15 mL/minuta) li jkunu qed jirċievu emodijalisi kronika. Madankollu, Biktarvy b'mod ġenerali għandu jiġi evitat u jintuża biss f'dawn il-pazjenti jekk il-benefiċċji potenzjali jitqiesu li huma akbar mir-riskji potenzjali (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2). Fil-jiem tal-emodijalisi, Biktarvy għandu jingħata wara t-tlestija tat-trattament tal-emodijalisi.

Il-bidu ta' Biktarvy għandu jiġi evitat f'pazjenti bi tneħħija tal-kreatinina stmata ta' ≥ 15 mL/min u < 30 mL/min, jew < 15 mL/min li ma jkunux qed jirċievu emodijalisi kronika, peress li s-sigurtà ta' Biktarvy ma ġietx determinata f'dawn il-popolazzjonijiet (ara sezzjoni 5.2).

M'hemm l-ebda *data* disponibbli biex isiru rakkomandazzjonijiet dwar id-doża f'pazjenti li jiżnu < 35 kg b'indeboliment tal-kliwi jew f'pazjenti pedjatriċi b'età ta' inqas minn 18-il sena b'marda tal-kliwi fl-aħħar stadju.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Biktarvy fit-tfal b'età ta' inqas minn sentejn jew li jiżnu inqas minn 14-il kg għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali.

Biktarvy jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojta (ara sezzjoni 5.2).

Minħabba t-togħma morra, huwa rakkomandat li l-pilloli miksija b'rita m'għandhomx jintmagħdu jew jitfarrku. Għall-pazjenti li ma jistgħux jibilgħu l-pillola shiha, il-pillola tista' tinqasam min-nofs u ż-żewġ nofsijiet jittiehdu wara xulxin, waqt li wiehed jiżgura li tittiehed id-doża shiha immedjatament.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Għoti flimkien ma' rifampicin u St. John's wort (*Hypericum perforatum*) (ara sezzjoni 4.5).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Pazjenti koinfettati kemm bl-HIV kif ukoll bil-virus tal-epatite B jew Ċ

Pazjenti b'epatite B jew Ċ kronika u li huma ttrattati b'terapija antiretrovirali huma f'riskju akbar għal reazzjonijiet avversi severi u potenzjalment fatali tal-fwied.

Hemm *data* limitata dwar is-sigurtà u l-effikaċja ta' Biktarvy f'pazjenti koinfettati bl-HIV-1 u bil-virus tal-epatite Ċ (HCV - *hepatitis C virus*).

Biktarvy fih tenofovir alafenamide, li huwa attiv kontra l-virus tal-epatite B (HBV - *hepatitis B virus*).

It-twaqqif tat-terapija b'Biktarvy f'pazjenti koinfettati kemm bl-HIV kif ukoll bl-HBV jista' jkun assoċjat ma' epatite severa u akuta li tmur għall-aġar. Pazjenti koinfettati kemm bl-HIV kif ukoll bl-HBV li jwaqqfu Biktarvy għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib b'segwitu kemm kliniku kif ukoll tal-laboratorju almenu għal diversi xhur wara li jitwaqqaf it-trattament.

Mard tal-fwied

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Biktarvy f'pazjenti b'disturbi tal-fwied sinifikanti ma' gewx determinati s'issa.

Pazjenti li diġà jbatu minn disfunzjoni tal-fwied, inkluża epatite attiva kronika, għandhom zieda fil-frekwenza ta' anomalitajiet tal-funzjoni tal-fwied waqt it-terapija antiretrovirali kombinata (CART - *combination antiretroviral therapy*) u jehtieġ li jiġu mmonitorjati skont il-prattika normali. Jekk ikun hemm xi evidenza li l-mard tal-fwied qed imur għall-aġar f'pazjenti b'hal dawn, l-interruzzjoni jew it-twaqqif tat-trattament għandhom ikunu kkunsidrati.

Parametri tal-piż u metaboliċi

Matul terapija antiretrovirali tista' ssehh zieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukozju fid-demm. Dawn il-bidliet jistgħu ikunu marbutin parzjalment mal-kontroll tal-marda u l-istil ta' hajja. Għal-lipidi, f'xi każijiet hemm evidenza ta' effett tat-trattament, filwaqt li għaż-zieda fil-piż m'hemm l-ebda evidenza qawwija li tirrelata dan ma' xi trattament partikolari. Għall-monitoraġġ tal-lipidi u glukozju fid-demm, issir referenza għal-linji gwida stabbiliti għat-trattament tal-HIV. Id-disturbi tal-lipidi għandhom jiġu mmaniġġjati b'mod klinikament xieraq.

Disfunzjoni mitokondrijali wara esponiment *in utero*

Analogi tan-nukleos(t)idi jista' jkollhom impatt fuq il-funzjoni mitokondrijali sa grad varjabbli, li hu l-aktar notevoli bi stavudine, didanosine u zidovudine. Kien hemm rapporti ta' disfunzjoni mitokondrijali fi trabi li huma negattivi għal HIV li kienu esposti *in utero* u/jew wara t-twelid għal analogi tan-nukleos(t)idi; dawn kienu jikkonċernaw b'mod predominanti t-trattament b'korsijiet li kien fihom zidovudine. Ir-reazzjonijiet avversi ewlenin li kienu rrapportati huma disturbi ematoloġiċi (anemija, newtopenja), u disturbi metaboliċi (iperlaktejtimja, iperlajpejżimja). Dawn l-avvenimenti ta' spiss kienu transitorji. Disturbi newroloġiċi li dehru aktar tard gew irrappurtati b'mod rari (ipertonja, konvulżjoni, imġiba mhux normali). Bhalissa għadu mhux magħruf jekk dawn id-disturbi newroloġiċi jgħaddux maż-żmien jew humiex permanenti. Dawn is-sejbiet għandhom jiġu kkunsidrati għal kull tarbija esposta *in utero* għall-analogi tan-nukleos(t)idi li jkollhom sejbiet kliniċi severi ta' etjoloġija mhux magħrufa, b'mod partikolari sejbiet newroloġiċi. Dawn is-sejbiet ma jaffettwawx ir-

rakkomandazzjonijiet nazzjonali attwali għall-użu tat-terapija antiretrovirali f'nisja tqal għall-prevenzjoni tat-trażmissjoni vertikali ta' HIV.

Sindromu tar-Riattivazzjoni Immuni

F'pazjenti infettati bl-HIV b'defiċjenza immuni severa fiż-żmien tal-bidu ta' CART, tista' ssehh reazzjoni infjammatorja għal patoġeni opportunistiċi asintomatiċi jew residwali u tista' tikkawża kundizzjonijiet kliniċi serji, jew tiggrava s-sintomi. Tipikament, reazzjonijiet bħal dawn kienu osservati matul l-ewwel ftit ġimgħat jew xhur mill-bidu ta' CART. Eżempji rilevanti jinkludu retinite ċitomegalovirus, infezzjonijiet mikobatterjali ġeneralizzati u/jew fokali, u pulmonite tat-tip *Pneumocystis jirovecii*. Kwalunkwe sintomu ta' infjammazzjoni għandu jiġu evalwat u t-trattament jinbeda meta meħtieġ.

Disturbi awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ġew irrappurtati wkoll li sehhew fl-isfond ta' riattivazzjoni immuni; madankollu, iż-żmien irrappurtat sal-bidu tagħhom hu aktar varjabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jsehhu hafna xhur wara l-bidu tat-ttrattament.

Infezzjonijiet opportunistiċi

Il-pazjenti għandhom jiġu avżati li Biktarvy jew kwalunkwe terapija antiretrovirali oħra ma jfejqux infezzjoni bl-HIV u li huma xorta waħda jistgħu jiżviluppaw infezzjonijiet opportunistiċi u komplikazzjonijiet oħra tal-infezzjoni bl-HIV. Għalhekk, il-pazjenti għandhom jibqgħu taħt osservazzjoni klinika mill-qrib minn tobbja b'esperjenza fit-ttrattament ta' pazjenti b'mard assoċjat mal-HIV.

Osteonekrozi

Għalkemm l-etjoloġija hi kkunsidrata li tkun ġejja minn hafna fatturi (li jinkludu l-użu ta' kortikosteroidi, il-konsum tal-alkoħol, immunosoppressjoni severa, indiċi oġġla tal-piż tal-ġisem), kienu rrappurtati każijiet ta' osteonekrozi partikolarment f'pazjenti li jkollhom mard tal-HIV li jkun fi stadju avanzat u/jew esponiment fit-tul għal CART. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jiehdju parir mediku jekk ikollhom uġiġħ fil-ġogi, ebusija fil-ġogi jew jekk ikollhom diffikultà biex jitharrku.

Nefrotossicità

Każijiet ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' indeboliment tal-kliwi, inklużi insuffiċjenza akuta tal-kliwi u tubulopatija prossimali tal-kliwi ġew irrappurtati bi prodotti li fihom tenofovir alafenamide. Riskju potenzjali ta' nefrotossicità li jirriżulta minn esponiment kroniku għal livelli baxxi ta' tenofovir minhabba d-dożaġġ b'tenofovir alafenamide ma jistax jiġi eskluż (ara sezzjoni 5.3).

Huwa rakkomandat li l-funzjoni tal-kliwi tiġi evalwata fil-pazjenti kollha qabel, jew meta tinbeda t-terapija b'Biktarvy u li tkun immonitorjata wkoll waqt it-terapija fil-pazjenti kollha kif klinikament xieraq. Għandu jiġi kkunsidrat it-twaqqif ta' Biktarvy f'pazjenti li jiżviluppaw tnaqqis klinikament sinifikanti fil-funzjoni tal-kliwi jew evidenza ta' tubulopatija renali prossimali.

Pazjenti b'marda tal-kliwi fl-aħħar stadju fuq emodijalisi kronika

B'mod ġenerali, Biktarvy għandu jiġi evitat iżda jista' jintuża f'adulti b'marda tal-kliwi fl-aħħar stadju (CrCl stmata ta' < 15 mL/min) fuq emodijalisi kronika jekk il-benefiċċji potenzjali jkunu akbar mir-riskji potenzjali (ara sezzjoni 4.2). Fi studju ta' emtricitabine + tenofovir alafenamide flimkien ma' elvitegravir + cobicistat bħala pillola kkombinata ta' doża fissa (E/C/F/TAF) f'adulti infettati bl-HIV-1 b'marda tal-kliwi fl-aħħar stadju (CrCl stmata ta' < 15 mL/min) fuq emodijalisi kronika, l-effikaċja nżammet sa 96 ġimgħa iżda l-esponiment għal emtricitabine kien oġġla b'mod sinifikanti milli f'pazjenti b'funzjoni normali tal-kliwi. L-effikaċja nżammet ukoll fil-fażi ta' estensjoni tal-istudju li fiha 10 pazjenti qalbu għal Biktarvy għal 48 ġimgħa. Għalkemm ma ġewx identifikati reazzjonijiet avversi addizzjonali, l-implikazzjonijiet taż-żieda fl-esponiment għal emtricitabine jibqgħu incerti (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.2).

L-ghoti flimkien ma' prodotti mediċinali jew supplimenti oħrajn

Biktarvy m'għandux jingħata fl-istess hin ma' antaċidi, mediċini orali jew supplimenti li jkun fihom magnesium, aluminium jew haċid f'kondizzjonijiet ta' sawm. Biktarvy għandu jingħata mill-inqas saġhtejn qabel, jew mal-ikel saġhtejn wara antaċidi, mediċini orali jew supplimenti li jkun fihom magnesium u/jew aluminium. Biktarvy għandu jingħata mill-inqas saġhtejn qabel supplimenti tal-haċid, jew jittieħdu flimkien mal-ikel fi kwalunkwe hin (ara sezzjoni 4.5).

F'pazjenti nisa tqal, huma rakkomandati aġġustamenti fid-dożaġġ għall-ghoti flimkien ma' antaċidi, mediċini orali jew supplimenti li jkun fihom katjoni polivalenti (ara sezzjoni 4.5).

Ċerti prodotti mediċinali mhumiex rakkomandati biex jingħataw flimkien ma' Biktarvy: atazanavir, carbamazepine, ciclosporin (IV jew użu orali), oxcarbazepine, phenobarbital, phenytoin, rifabutin, rifapentine, jew sucralfate.

Biktarvy m'għandux jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali antiretrovirali oħra.

Popolazzjoni pedjatrika

Tnaqqis fid-densità tal-minerali tal-għadam (BMD [bone mineral density] $\geq 4\%$) tas-sinsla tad-dahar u tal-ġisem kollu mingħajr ir-ras (TBLH - total-body-less-head) ġie rrapportat f'pazjenti ta' età minn 3 snin sa < 12-il sena li rċevew prodotti li fihom tenofovir alafenamide għal 48 ġimgħa (ara sezzjoni 4.8). L-effetti fit-tul ta' bidliet fil-BMD fuq l-għadam li qed jikber, inkluż ir-riskju ta' ksur, mhumiex ċerti. Huwa rakkomandat approċċ multidixxiplinari biex tittieħed deċiżjoni dwar il-monitoraġġ xieraq matul it-trattament.

Eċċipjenti

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

Biktarvy m'għandux jingħata fl-istess hin ma' prodotti mediċinali li fihom tenofovir alafenamide, tenofovir disoproxil, lamivudine jew adefovir dipivoxil użati għat-trattament ta' infezzjoni bl-HBV.

Bictegravir

Bictegravir huwa substrat ta' CYP3A u UGT1A1. L-ghoti ta' bictegravir flimkien ma' prodotti mediċinali li jinduċu b'mod qawwi kemm CYP3A kif ukoll UGT1A1, bħal rifampicin jew St. John's wort, jista' jnaqqas b'mod sinifikanti l-konċentrazzjonijiet ta' bictegravir fil-plażma, li jista' jirriżulta f'telf tal-effett terapewtiku ta' Biktarvy u żvilupp ta' reżistenza, għalhekk l-ghoti tagħhom flimkien huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3). L-ghoti ta' bictegravir flimkien ma' prodotti mediċinali li jinibixxu b'mod qawwi kemm CYP3A kif ukoll UGT1A1, bħal atazanavir, jista' jżid b'mod sinifikanti l-konċentrazzjonijiet ta' bictegravir fil-plażma, għalhekk l-ghoti tagħhom flimkien mhuwiex rakkomandat.

Bictegravir huwa substrat kemm ta' P-gp kif ukoll ta' BCRP. Ir-rilevanza klinika ta' din il-karatteristika mhijiex stabbilita. Għalhekk, hija rakkomandata kawtela meta bictegravir jiġi kkombinat ma' prodotti mediċinali magħrufa li jinibixxu P-gp u/jew BCRP (eż. makrolidi, ciclosporin, verapamil, dronedarone, glecaprevir/pibrentasvir) (ara wkoll it-tabella hawn taht).

Bictegravir jinibixxi t-trasportatur 2 ta' katjoni organiċi (OCT2 - *organic cation transporter 2*) u t-trasportatur 1 ta' estruzzjoni ta' ħafna mediċini u ta' tossini (MATE1 - *multidrug and toxin extrusion*

transporter 1) in vitro. L-ghoti ta' Biktarvy flimkien ma' metformin li huwa substrat ta' OCT2 u MATE1 ma rriżultat f'żieda klinikament sinifikanti fl-esponiment għal metformin. Biktarvy jista' jingħata flimkien ma' substrati ta' OCT2 u MATE1.

Bictegravir mhuwiex inibitur jew induttur ta' CYP *in vivo*.

Emtricitabine

Studji *in vitro* u studji farmakokinetiċi kliniċi dwar l-interazzjoni bejn mediċina u oħra wrew li l-potenzjal għal interazzjonijiet medjati minn CYP li jinvolvu emtricitabine ma' prodotti mediċinali oħra hu baxx. L-ghoti ta' emtricitabine flimkien ma' prodotti mediċinali li jiġu eliminati permezz ta' sekrezzjoni tubulari attiva, jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' emtricitabine, u/jew tal-prodott mediċinali mogħti flimkien miegħu. Prodotti mediċinali li jnaqqsu l-funzjoni tal-kliewi jistgħu jżidu l-konċentrazzjonijiet ta' emtricitabine.

Tenofovir alafenamide

Tenofovir alafenamide jiġi ttrasportat mill-glikoproteina P(P-gp - *P-glycoprotein*) u mill-proteina ta' reżistenza tal-kanċer tas-sider (BCRP - *breast cancer resistance protein*). L-ghoti ta' Biktarvy flimkien ma' prodotti mediċinali li jaffettwaw b'mod qawwi l-attività ta' P-gp u BCRP jistgħu jwasslu għal bidliet fl-assorbiment ta' tenofovir alafenamide. Il-prodotti mediċinali li jinduċu l-attività ta' P-gp (eż. rifabutin, carbamazepine, phenobarbital) huma mistennija li jnaqqsu l-assorbiment ta' tenofovir alafenamide, li jirriżulta fi tnaqqis tal-konċentrazzjoni ta' tenofovir alafenamide fil-plażma, li jista' jwassal għal telf tal-effett terapewtiku ta' Biktarvy u l-iżvilupp ta' reżistenza. L-ghoti ta' Biktarvy flimkien ma' prodotti mediċinali oħra li jinibixxu P-gp u BCRP jista' jżid l-assorbiment u l-konċentrazzjoni fil-plażma ta' tenofovir alafenamide.

Tenofovir alafenamide mhuwiex inibitur jew induttur ta' CYP3A *in vivo*.

Interazzjonijiet oħra

L-interazzjonijiet bejn Biktarvy jew il-komponent(i) individwali tiegħu u prodotti mediċinali mogħtija flimkien miegħu huma elenkati fit-Tabella 1 hawn taħt (żieda hija indikata bħala “↑”, tnaqqis bħala “↓” u l-ebda bidla bħala “↔”); il-Limiti kollha tal-Ebda Effett huma 70%-143%).

Tabella 1: Interazzjonijiet bejn Biktarvy jew il-komponent(i) individwali tiegħu u prodotti mediċinali oħra

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi/mekkaniżmu possibbli ta' interazzjoni	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Bidla medja f'perċentwali fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Biktarvy
PRODOTTI LI ĠEJJIN MILL-HXEJJEX		
St. John's wort (<i>Hypericum perforatum</i>) (Induzzjoni ta' CYP3A, UGT1A1, u P-gp)	L-interazzjoni ma għet studjata mal-ebda wieħed mill-komponenti ta' Biktarvy. L-ghoti tagħhom flimkien jista' jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' bictegravir u tenofovir alafenamide fil-plażma.	L-ghoti flimkien ma' St. John's wort huwa kontraindikata, minhabba l-effett ta' St. John's wort fuq il-komponent bictegravir ta' Biktarvy.

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi/mekkaniżmu possibbli ta' interazzjoni	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Bidla medja f'perċentwali fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Biktarvy
MEDIĊINI KONTRA L-INFEZZJONIJIET		
Antimikobatterjali		
Rifampicin (600 mg darba kuljum), Bictegravir ¹ (Induzzjoni ta' CYP3A, UGT1A1, u P-gp)	Bictegravir: AUC: ↓ 75% C _{max} : ↓ 28% L-interazzjoni ma' tenofovir alafenamide ma gietx studjata. L-ghoti flimkien ma' rifampicin jista' jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' tenofovir alafenamide fil-plażma.	L-ghoti tagħhom flimkien huwa kontraindikati minhabba l-effett ta' rifampicin fuq il-komponent bictegravir ta' Biktarvy.
Rifabutin (300 mg darba kuljum), Bictegravir ¹ (Induzzjoni ta' CYP3A u P-gp)	Bictegravir: AUC: ↓ 38% C _{min} : ↓ 56% C _{max} : ↓ 20% L-interazzjoni ma' tenofovir alafenamide ma gietx studjata. L-ghoti flimkien ma' rifabutin jista' jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' tenofovir alafenamide fil-plażma.	L-ghoti tagħhom flimkien mhuwiex rakkomandat minhabba t-tnaqqis mistenni ta' tenofovir alafenamide.
Rifapentine (Induzzjoni ta' CYP3A u P-gp)	L-interazzjoni ma giet studjata mal-ebda wiehed mill-komponenti ta' Biktarvy. L-ghoti flimkien ma' rifapentine jista' jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' bictegravir u tenofovir alafenamide fil-plażma.	L-ghoti tagħhom flimkien mhuwiex rakkomandat.
Sustanzi antivirali għall-HIV-1		
Atazanavir (300 mg darba kuljum), Cobicistat (150 mg darba kuljum), Bictegravir ¹ (Inibizzjoni ta' CYP3A, UGT1A1, u P-gp/BCRP)	Bictegravir: AUC: ↑ 306% C _{max} : ↔	L-ghoti tagħhom flimkien mhuwiex rakkomandat.
Atazanavir (400 mg darba kuljum), Bictegravir ¹ (Inibizzjoni ta' CYP3A u UGT1A1)	Bictegravir: AUC: ↑ 315% C _{max} : ↔	

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi/mekkaniżmu possibbli ta' interazzjoni	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Bidla medja f'perċentwali fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Biktarvy
Sustanzi antivirali għall-virus tal-epatite Ċ		
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg darba kuljum), Bictegravir/Emtricitabine/ Tenofovir alafenamide ²	Bictegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir alafenamide: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Ledipasvir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Metabolit GS-331007 ta' sofosbuvir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża waqt l-ghoti tagħhom flimkien.

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi/mekkaniżmu possibbli ta' interazzjoni	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Bidla medja f'perċentwali fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Biktarvy
Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir (400/100/100 + 100 mg ³ darba kuljum), Bictegravir/Emtricitabine/ Tenofovir alafenamide (Inibizzjoni ta' P-gp/BCRP)	Bictegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir alafenamide: AUC: ↑ 57% C _{max} : ↑ 28% Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Metabolit GS-331007 ta' sofosbuvir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Voxilaprevir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża waqt l-ghoti tagħhom flimkien.
Antifungali		
Voriconazole (300 mg darbtejn kuljum), Bictegravir ¹ (Inibizzjoni ta' CYP3A)	Bictegravir: AUC: ↑ 61% C _{max} : ↔	Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża waqt l-ghoti tagħhom flimkien.
Itraconazole Posaconazole (Inibizzjoni ta' P-gp/BCRP)	L-interazzjoni ma giet studjata mal-ebda wieħed mill-komponenti ta' Biktarvy. L-ghoti flimkien ma' itraconazole jew posaconazole jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' bictegravir fil-plażma.	
Makrolidi		
Azithromycin Clarithromycin (Inibizzjoni ta' P-gp)	L-interazzjoni ma gietx studjata. L-ghoti flimkien ma' azithromycin jew clarithromycin jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' bictegravir fil-plażma.	Hija rakkomandata kawtela minħabba l-effett potenzjali ta' dawn il-prodotti mediċinali fuq il-komponent bictegravir ta' Biktarvy.

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi/mekkaniżmu possibbli ta' interazzjoni	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Bidla medja f'perċentwali fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Biktarvy
MEDIĊINI KONTRA L-KONVULŻJONIJIET		
Carbamazepine (ittitrat minn 100 mg għal 300 mg darbtejn kuljum), Emtricitabine/Tenofovir alafenamide ⁴ (Induzzjoni ta' CYP3A, UGT1A1, u P-gp)	Tenofovir alafenamide: AUC: ↓ 54% C _{max} : ↓ 57% L-interazzjoni ma' bictegravir ma gietx studjata. L-ghoti flimkien ma' carbamazepine jista' jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' bictegravir fil-plażma.	L-ghoti tagħhom flimkien mhuwiex rakkomandat.
Oxcarbazepine Phenobarbital Phenytoin (Induzzjoni ta' CYP3A, UGT1A1, u P-gp)	L-interazzjoni ma giet studjata mal-ebda wieħed mill-komponenti ta' Biktarvy. L-ghoti flimkien ma' oxcarbazepine, phenobarbital, jew phenytoin jista' jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' bictegravir u tenofovir alafenamide fil-plażma.	L-ghoti tagħhom flimkien mhuwiex rakkomandat.
ANTAĊIDI, SUPPLIMENTI TAL-IKEL U MEDIĊINI BBAFERJATI		
Sospensjoni ta' antaċidu li jkun fiha magnesium/aluminium (20 mL doża waħda ⁵), Bictegravir (Kelazzjoni ma' katjoni polivalenti)	Bictegravir (sospensjoni ta' antaċidu sagħtejn qabel, fi stat sajjem): AUC: ↓ 52% C _{max} : ↓ 58% Bictegravir (sospensjoni ta' antaċidu wara sagħtejn, fi stat sajjem): AUC: ↔ C _{max} : ↔ Bictegravir (ghoti fl-istess hin, fi stat sajjem): AUC: ↓ 79% C _{max} : ↓ 80% Bictegravir (ghoti fl-istess hin mal-ikel): AUC: ↓ 47% C _{max} : ↓ 49%	<i>Għall-pazjenti nisa mhux tqal:</i> Biktarvy m'għandux jittiehed ma' antaċidi jew supplimenti li jkun fihom magnesium u/jew aluminium minhabba t-tnaqqis sostanzjali mistenni tal-esponiment għal bictegravir (ara sezzjoni 4.4). Biktarvy għandu jingħata mill-inqas sagħtejn qabel, jew mal-ikel sagħtejn wara antaċidi jew supplimenti li jkun fihom magnesium u/jew aluminium. <i>Għall-pazjenti nisa tqal:</i> Biktarvy għandu jingħata mill-inqas sagħtejn qabel jew 6 sigħat wara li jittiehdu antaċidi jew supplimenti li jkun fihom aluminium u/jew magnesium irrISPETTIVAMENT mill-hin tal-ikel.
Ferrous fumarate (324 mg doża waħda), Bictegravir (Kelazzjoni ma' katjoni polivalenti)	Bictegravir (ghoti fl-istess hin, fi stat sajjem): AUC: ↓ 63% C _{max} : ↓ 71% Bictegravir (ghoti fl-istess hin mal-ikel): AUC: ↔ C _{max} : ↓ 25%	<i>Għall-pazjenti nisa mhux tqal:</i> Biktarvy għandu jingħata mill-inqas sagħtejn qabel mediċini orali jew supplimenti li jkun fihom hađid, jew jittiehdu flimkien mal-ikel fi kwalunkwe hin. <i>Għall-pazjenti nisa tqal:</i> Biktarvy għandu jingħata mill-inqas sagħtejn qabel jew 6 sigħat wara li jittiehdu mediċini orali jew supplimenti li jkun fihom hađid. Inkella, Biktarvy u mediċini orali jew supplimenti li jkun fihom hađid jistgħu jittiehdu flimkien mal-ikel fi kwalunkwe hin.

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi/mekkaniżmu possibbli ta' interazzjoni	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Bidla medja f'percentwali fl-AUC, C_{max}, C_{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Biktarvy
Calcium carbonate (1,200 mg doża waħda), Bictegravir (Kelazzjoni ma' katjoni polivalenti)	Bictegravir (għoti fl-istess hin, fi stat sajjem): AUC: ↓ 33% C _{max} : ↓ 42% Bictegravir (għoti fl-istess hin mal-ikel): AUC: ↔ C _{max} : ↔	<i>Għall-pazjenti nisa mhux tqal:</i> Biktarvy u mediċini orali jew supplimenti li jkun fihom calcium jistgħu jittiehdu flimkien, irrispettivament mill-hin tal-ikel. <i>Għall-pazjenti nisa tqal:</i> Biktarvy għandu jingħata mill-inqas sagħtejn qabel jew 6 sigħat wara li jittiehdu mediċini orali jew supplimenti li jkun fihom calcium. Inkella, Biktarvy u mediċini orali jew supplimenti li jkun fihom calcium jistgħu jittiehdu flimkien mal-ikel fi kwalunkwe hin.
Sucralfate (Kelazzjoni ma' katjoni polivalenti)	L-interazzjoni ma' għet studjata mal-ebda wiehded mill-komponenti ta' Biktarvy. L-għoti tagħhom flimkien jista' jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' bictegravir fil-plażma.	L-għoti tagħhom flimkien mhuwiex rakkomandat.
ANTIDEPRESSANTI		
Sertraline (50 mg doża waħda), Tenofovir alafenamide ⁶	Tenofovir alafenamide: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Sertraline: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Ma hija mistennija l-ebda interazzjoni ma' bictegravir u emtricitabine.	Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża waqt l-għoti tagħhom flimkien.
IMMUNOSOPPRESSANTI		
Ciclosporin (IV jew użu orali) (Inibizzjoni ta' P-gp)	L-interazzjoni ma' għet studjata mal-ebda wiehded mill-komponenti ta' Biktarvy. L-għoti flimkien ma' ciclosporin (IV jew użu orali) huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet kemm ta' bictegravir kif ukoll ta' tenofovir alafenamide fil-plażma.	L-għoti flimkien ma' ciclosporin (IV jew użu orali) mhuwiex rakkomandat. Jekk il-kombinazzjoni tkun meħtieġa, huwa rakkomandat monitoraġġ kliniku u bijoloġiku, notevolment tal-funzjoni tal-kliwi.
ANTIDIJABETIĊI ORALI		
Metformin (500 mg darbtejn kuljum), Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir alafenamide (Inibizzjoni ta' OCT2/MATE1)	Metformin: AUC: ↑ 39% C _{min} : ↑ 36% C _{max} : ↔	Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża waqt l-għoti tagħhom flimkien f'pazjenti b'funzjoni normali tal-kliwi. F'pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliwi, għandu jiġi kkunsidrat monitoraġġ mill-qrib meta jinbeda l-għoti ta' bictegravir flimkien ma' metformin, minhabba ż-żieda fir-riskju għal aċidożi lattika f'dawn il-pazjenti. Għandu jiġi kkunsidrat aġġustament fid-doża ta' metformin jekk meħtieġ.

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi/mekkaniżmu possibbli ta' interazzjoni	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Bidla medja f'perċentwali fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Biktarvy
KONTRAĊETTIVI ORALI		
Norgestimate (0.180/0.215/0.250 mg darba kuljum)/ Ethinylestradiol (0.025 mg darba kuljum), Bictegravir ¹	Norelgestromin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża waqt l-ghoti tagħhom flimkien.
Norgestimate (0.180/0.215/0.250 mg darba kuljum), Ethinylestradiol (0.025 mg darba kuljum), Emtricitabine/Tenofovir alafenamide ⁴	Norgestrel: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Ethinylestradiol: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
SEDATTIVI/MEDIĊINI IPNOTIĊI		
Midazolam (2 mg, mistura orali, doża waħda), Bictegravir/Emtricitabine/ Tenofovir alafenamide	Midazolam: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża waqt l-ghoti tagħhom flimkien.

1 Dan l-istudju twettaq bl-użu ta' doża waħda ta' bictegravir 75 mg.

2 Dan l-istudju twettaq bl-użu ta' bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide 75/200/25 mg darba kuljum.

3 Studju mwettaq b'voxilaprevir 100 mg addizzjonali biex jinkisbu l-esponimenti mistennija għal voxilaprevir f'pazjenti infettati bl-HCV.

4 Dan l-istudju twettaq bl-użu ta' emtricitabine/tenofovir alafenamide 200/25 mg darba kuljum.

5 Antaċidu ta' qawwa massima kien fih 80 mg ta' aluminium hydroxide, 80 mg ta' magnesium hydroxide, u 8 mg ta' simethicone għal kull mL.

6 Dan l-istudju twettaq bl-użu ta' elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide 150/150/200/10 mg darba kuljum.

Fuq il-baži ta' studji ta' interazzjoni bejn mediċina u oħra b'Biktarvy jew bil-komponenti ta' Biktarvy, ma huma mistennija l-ebda interazzjonijiet klinikament sinifikanti bejn mediċina u oħra ma': amlodipine, atorvastatin, buprenorphine, drospirenone, famciclovir, famotidine, fluticasone, methadone, naloxone, norbuprenorphin, omeprazole jew rosuvastatin.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Ammont kbir ta' *data* dwar nisa tqal (aktar minn 1 000 riżultat ta' tqala espota) juri li m'hemm l-ebda formazzjoni difettuża jew tossiċità fuq il-fetu/it-tarbija tat-twelid assoċjati ma' emtricitabine jew tenofovir alafenamide. Ammont moderat ta' *data* dwar nisa tqal (bejn 300-1 000 riżultat ta' tqala) juri li m'hemm l-ebda formazzjoni difettuża jew tossiċità fuq il-fetu/it-tarbija tat-twelid assoċjati ma' bictegravir.

Studji f'annimali ma jurux effetti ħżiena diretti jew indiretti ta' emtricitabine fir-rigward tal-parametri tal-fertilità, it-tqala, l-iżvilupp tal-fetu, il-ħlas jew l-iżvilupp ta' wara t-twelid. Studji ta' bictegravir u tenofovir alafenamide, mogħtija separatament, f'annimali ma wrew l-ebda evidenza ta' effetti ħżiena fuq il-parametri tal-fertilità, it-tqala, jew l-iżvilupp tal-fetu (ara sezzjoni 5.3).

Fi studju li twettaq f'nisa tqal li kienu qed jirċievu Biktarvy, l-esponimenti għal bictegravir, emtricitabine u tenofovir alafenamide kienu aktar baxxi waqt it-tqala (ara sezzjoni 5.2).

Għalhekk, Biktarvy jista' jintuża waqt it-tqala jekk il-possibbiltà tal-benefiċċju tiġġustifika l-possibbiltà tar-riskju għall-fetu. Barra minn hekk, l-ammont virali għandu jiġi mmonitorjat aktar mill-qrib f'konformità mal-linji gwida stabbiliti tat-trattament.

Treddigh

Mhux maghruf jekk bictegravir jew tenofovir alafenamide jìgux eliminati mill-halib tas-sider tal-bniedem. Emtricitabine jìgi eliminat mill-halib tas-sider tal-bniedem. Fi studji fuq l-annimali, bictegravir għe rrilevat fil-plażma ta' frieh tal-firien imredda' x'aktarx minhabba l-preżenza ta' bictegravir fil-halib, minghajr effetti fuq il-frieh imredda'. Fi studji fuq l-annimali ntweri li tenofovir jìgi eliminat fil-halib.

M'hemmx tagħrif biżżejjed dwar l-effetti tal-komponenti kollha ta' Biktarvy fit-trabi ta' twelid/trabi, għalhekk Biktarvy m'għandux jintuża waqt it-treddigh.

Sabiex tiġi evitata t-trażmissjoni tal-HIV lit-tarbija, huwa rakkomandat li n-nisa li qed jgħixu bl-HIV ma jreddgħux lit-trabi tagħhom.

Fertilità

L-ebda *data* dwar l-effett ta' Biktarvy fuq il-fertilità tal-bniedem ma hija disponibbli. Studji fuq l-annimali ma juru l-ebda effetti ta' bictegravir, emtricitabine jew tenofovir alafenamide fuq it-tgħammir jew il-fertilità (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Biktarvy jista' jkollu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Il-pazjenti għandhom jìgu informati li kien irrappurtat sturdament waqt it-trattament bil-komponenti ta' Biktarvy (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Fi studji kliniċi ta' pazjenti li qatt ma ngħataw trattament fil-passat li kienu qed jirċievu Biktarvy, ir-reazzjonijiet avversi li kienu rrappurtati bl-aktar mod frekwenti fil-fażi li fiha la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża (Gimgha 144) kienu wġiħ ta' ras (5%), dijarea (5%) u dardir (4%).

Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella

L-evalwazzjoni tar-reazzjonijiet avversi hija bbażata fuq *data* dwar is-sigurtà mill-istudji kollha ta' Fażi 2 u 3 b'Biktarvy u mill-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq. Ir-reazzjonijiet avversi fit-Tabella 2 huma elenkati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi u l-frekwenza. Il-frekwenzi huma deskritti kif ġej: komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1\,000$ sa $< 1/100$) u rari ($\geq 1/10\,000$ sa $< 1/1\,000$).

Tabella 2: Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella¹

Frekwenza	Reazzjoni avversa
<i>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</i>	
Mhux komuni:	anemija ²
<i>Disturbi psikjatriċi</i>	
Komuni:	depressjoni, ħolm anormali
Mhux komuni:	ħsibijiet biex jitwettag suwiċidju, attentat ta' suwiċidju (b'mod partikolari f'pazjenti bi storja medika eżistenti minn qabel ta' depressjoni jew mard psikjatriku), ansjetà, disturbi tal-irqad
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>	
Komuni:	uġiħ ta' ras, sturdament
<i>Disturbi gastrointestinali</i>	
Komuni:	dijarea, dardir
Mhux komuni:	rimettar, uġiħ addominali, dispepsja, gass

Frekwenza	Reazzjoni avversa
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</i>	
Mhux komuni:	iperbilirubinemia
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda</i>	
Mhux komuni:	aṅġjoedema ^{3,4} , raxx, ħakk, urtikarja ⁴
Rari:	sindrome ta' Stevens-Johnson ⁵
<i>Disturbi muskuluskelettriċi u tat-tessuti konnettivi</i>	
Mhux komuni:	artralġja
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</i>	
Komuni:	gheja kbira

- 1 Bl-eċċezzjoni ta' aṅġjoedema, anemija, urtikarja u s-sindrome ta' Stevens-Johnson (ara n-noti 2-5 tal-qiegħ), ir-reazzjonijiet avversi kollha ġew identifikati minn studji kliniċi ta' Biktarvy. Il-frekwenzi ġew idderivati mill-istudji kliniċi ta' Fażi 3 b'Biktarvy fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża (Ġimgha 144) f'pazjenti li qatt ma nġataw trattament fil-passat (GS-US-380-1489 u GS-US-380-1490).
- 2 Din ir-reazzjoni avversa ma ġietx osservata fl-istudji kliniċi ta' prodotti li fihom emtricitabine + tenofovir alafenamide iżda ġiet identifikata minn studji kliniċi jew esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq għal emtricitabine meta ntuża ma' mediċini antiretrovirali oħrajn.
- 3 Din ir-reazzjoni avversa kienet identifikata minn sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq għal prodotti li fihom emtricitabine.
- 4 Din ir-reazzjoni avversa kienet identifikata minn sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq għal prodotti li fihom tenofovir alafenamide.
- 5 Din ir-reazzjoni avversa kienet identifikata minn sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq għal Biktarvy. Il-frekwenza ġiet ikkalkulata bl-użu ta' 3/X, fejn X tirrappreżenta n-numru kumulattiv ta' individwi esposti għal Biktarvy fil-provi kliniċi (N=3,963).

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Parametri metaboliċi

Il-piż u l-livelli ta' lipidi u glukożju fid-demmi jistgħu jiżdiedu matul it-terapija antiretrovirali (ara sezzjoni 4.4).

Sindromu tar-Riattivazzjoni Immuni

F'pazjenti infettati bl-HIV b'defiċjenza immuni severa fiż-żmien tal-bidu ta' CART, tista' sseħħ reazzjoni infjammatorja għal infezzjonijiet opportunistiċi asintomatiċi jew residwali. Disturbi awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ġew irrappurtati wkoll; madankollu, iż-żmien irrappurtat sal-bidu tagħhom hu aktar varjabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jseħħu ħafna xhur wara l-bidu tat-trattament (ara sezzjoni 4.4).

Osteonekrozi

Kienet rappurtata każijiet ta' osteonekrozi, partikolarment f'pazjenti li jkollhom fatturi ta' riskju li huma magħrufa b'mod ġenerali, mard tal-HIV li jkun fi stadju avanzat jew esponiment fit-tul għal CART. Il-frekwenza ta' dan mhijiex magħrufa (ara sezzjoni 4.4).

Bidliet fil-kreatinina fis-serum

Bictegravir intwera li jżid il-kreatinina fis-serum minħabba inibizzjoni tas-sekrezzjoni tubulari tal-kreatinina, madankollu dawn il-bidliet mhumiex ikkunsidrati bħala klinikament rilevanti peress li dawn ma jirriflettux bidla fir-rata tal-filtrazzjoni glomerulari. Żidiet fil-kreatinina fis-serum seħħew sa Ġimgha 4 ta' trattament u baqgħu stabbli sa Ġimgha 144. Fl-Istudji GS-US-380-1489 u GS-US-380-1490, il-kreatinina medjana fis-serum (Q1, Q3) żdiedet b'0.11 (0.03, 0.19) mg/dL (9.7 [2.7, 16.8] µmol/L), 0.11 (0.04, 0.19) mg/dL (9.7 [3.5, 16.8] µmol/L), u 0.12 (0.06, 0.21) mg/dL (10.6 [5.3, 18.6] µmol/L) mil-linja bażi sa Ġimgha 144 fil-gruppi ta' Biktarvy, abacavir/dolutegravir/lamivudine, u dolutegravir + emtricitabine/tenofovir alafenamide, rispettivament. Ma kien hemm l-ebda twaqqif minħabba reazzjonijiet avversi tal-kliewi sa Ġimgha 144 f'pazjenti li nġataw Biktarvy fi studji kliniċi.

Bidliet fil-bilirubina

Fl-Istudji GS-US-380-1489 u GS-US-380-1490, ġew osservati żidiet totali fil-bilirubina fi 17% tal-pazjenti li qatt ma nġataw trattament fil-passat li nġataw Biktarvy sa Ġimgha 144. Iż-żidiet kienu primarjament ta' Grad 1 (12%) u Grad 2 (4%) (≥ 1.0 sa $2.5 \times$ il-Limitu ta' Fuq tan-Normal [ULN - Upper Limit of Normal]), u ma kinux assoċjati ma' reazzjonijiet avversi tal-fwied jew anormalitajiet

tal-laboratorju ohra relatati mal-fwied. Hames pazjenti li ngħataw Biktarvy (1%) kellhom żidiet ta' grad 3 fil-bilirubina li ma kinux ikkunsidrati relatati mal-medicina tal-istudju. Ma kien hemm l-ebda twaqqif minhabba reazzjonijiet avversi tal-fwied sa Ġimgħa 144 fi studji kliniċi ta' Biktarvy.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà ta' Biktarvy ġiet evalwata f'50 adolexxent infettati bl-HIV-1 b'età ta' 12 sa < 18-il sena u li jiżnu ≥ 35 kg sa Ġimgħa 96 (fażi prinċipali ta' 48 ġimgħa u estensjoni ta' 48 ġimgħa), f'50 tifel u tifla b'età ta' 6 sa < 12-il sena u li jiżnu ≥ 25 kg sa Ġimgħa 96 (fażi prinċipali ta' 48 ġimgħa u estensjoni ta' 48 ġimgħa), u fi 22 tifel u tifla b'età ta' $\geq$ sentejn u li jiżnu ≥ 14 sa < 25 kg sa Ġimgħa 24 fi studju kliniku open-label (GS-US-380-1474). F'dan l-istudju, ma ġiet osservata l-ebda reazzjoni avversa ġdida f'individwi pedjatriċi b'età ta' sentejn jew akbar li qed jgħixu bl-HIV-1 meta mqabbla ma' individwi adulti li qed jgħixu bl-HIV-1. Ma ngābrtx *data* dwar id-densità tal-minerali tal-għadam f'dan l-istudju. Ġie rrapportat tnaqqis fil-BMD tas-sinsla u tat-TBLH ta' $\geq 4\%$ f'pazjenti pedjatriċi li kienu qed jirċievu prodotti oħrajn li fihom tenofovir alafenamide għal 48 ġimgħa (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjonijiet speċjali oħrajn

Pazjenti koinfettati bl-epatite B

F'16-il adult koinfettat bl-HIV/HBV li ngħataw Biktarvy (8 adulti bl-HIV/HBV li qatt ma ngħataw trattament fil-passat fl-Istudju GS-US-380-1490; 8 adulti bl-HIV/HBV soppressi fl-Istudju GS-US-380-1878), il-profil tas-sigurtà ta' Biktarvy kien simili għal dak f'pazjenti b'monoinfezzjoni tal-HIV-1 (ara sezzjoni 5.1).

Anzjani

L-Istudji GS-US-380-1844, GS-US-380-1878 u l-Istudju GS-US-380-4449 iddedikat f'pazjenti b'età ta' ≥ 65 sena (evalwazzjoni ta' 86 individwu b'età ta' ≥ 65 sena infettati bl-HIV-1 u soppressi b'mod viroloġiku) kienu jinkludu 111-il pazjent b'età ta' ≥ 65 sena li rċewew Biktarvy. F'dawn il-pazjenti, ma ġiet osservata l-ebda differenza fil-profil tas-sigurtà ta' Biktarvy.

Pazjenti b'indeboliment tal-kliewi

Is-sigurtà ta' emtricitabine + tenofovir alafenamide ġiet evalwata fi studju kliniku bi grupp wieħed fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kienu jafu liema sustanza qed tintuża (GS-US-292-1825), li fih 55 pazjent infettat bl-HIV-1 b'soppressjoni viroloġika u b'marda tal-kliewi fl-aħħar stadju ($eGFR_{CG}$ ta' < 15 mL/min) fuq emodijalisi kronika rċewew emtricitabine + tenofovir alafenamide flimkien ma' elvitegravir + cobicistat bħala pillola kkombinata ta' doża fissa għal 96 ġimgħa. F'fażi ta' estensjoni tal-Istudju GS-US-292-1825, 10 pazjenti qalbu għal Biktarvy għal 48 ġimgħa. Ma ġewx identifikati reazzjonijiet avversi addizzjonali f'pazjenti b'marda tal-kliewi fl-aħħar stadju fuq emodijalisi kronika f'dan l-istudju (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Tqala

Biktarvy ġie evalwat fi studju kliniku ta' 33 mara adulta tqila infettata bl-HIV-1 soppressa b'mod viroloġiku (RNA tal-HIV-1 ta' < 50 kopja/mL) li ngħataw Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg darba kuljum mit-tieni jew it-tielet trimestru sa wara l-hlas. Ma kien hemm l-ebda sejba ġdida dwar is-sigurtà meta mqabbel mal-profil tas-sigurtà magħrufa ta' Biktarvy fl-adulti infettati bl-HIV-1.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V**.

4.9 Doża eċċessiva

Jekk isehh każ ta' doża eċċessiva, il-pazjent irid jiġi mmonitorjat għal evidenza ta' tossiċità (ara sezzjoni 4.8). It-trattament ta' doża eċċessiva b'Biktarvy jikkonsisti f'miżuri ta' appoġġ generali li jinkludu l-monitoraġġ tas-sinjali vitali kif ukoll l-osservazzjoni tal-istat kliniku tal-pazjent.

Ma hemm l-ebda antidotu speċifiku għal doża eċċessiva b'Biktarvy. Peress li bictegravir jeħel hafna mal-proteini tal-plażma, mhux mistenni li se jitneħħa b'mod sinifikanti permezz ta' emodijalisi jew dijalisi peritoneali. Emtricitabine jista' jitneħħa permezz ta' emodijalisi, li tneħħi madwar 30% tad-doża ta' emtricitabine fuq perjodu ta' dijalisi ta' 3 sigħat, li jibda fi żmien 1.5 sigħat mid-dożaġġ ta' emtricitabine. Tenofovir jitneħħa b'mod effiċjenti permezz ta' emodijalisi b'koeffiċjent ta' tneħħija ta' madwar 54%. Mhux magħruf jekk emtricitabine jew tenofovir jistgħux jitneħħew permezz ta' dijalisi peritoneali.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antivirali għal użu sistemiku; antivirali għat-trattament ta' infezzjonijiet tal-HIV, kombinazzjonijiet, Kodiċi ATC: J05AR20

Mekkaniżmu ta' azzjoni u effetti farmakodinamiċi

Bictegravir huwa inibitur ta' integrase strand transfer (INSTI) li jeħel mas-sit attiv ta' integrase u jimblokka l-pass ta' strand transfer tal-integrazzjoni ta' deoxyribonucleic acid (DNA) retrovirali li huwa essenzjali għaċ-ċiklu ta' replikazzjoni tal-HIV. Bictegravir għandu attività kontra HIV-1 u HIV-2.

Emtricitabine huwa inibitur ta' nucleoside reverse transcriptase (NRTI) u analugu ta' 2'-deoxycytidine. Emtricitabine jiġi fosforilat permezz ta' enzimi ċellulari biex jifforma emtricitabine triphosphate. Emtricitabine triphosphate jinibixxi r-replikazzjoni tal-HIV permezz ta' inkorporazzjoni fid-DNA virali mill-HIV reverse transcriptase (RT), li tirriżulta fit-terminazzjoni tal-katina tad-DNA. Emtricitabine għandu attività kontra HIV-1, HIV-2, u HBV.

Tenofovir alafenamide huwa inibitur ta' nucleotide reverse transcriptase (NtRTI) u phosphonamide prodrug ta' tenofovir (2'-deoxyadenosine monophosphate analogue). Tenofovir alafenamide hu permeabbli fiċ-ċelluli u minhabba ż-żieda tal-istabbiltà fil-plażma u l-attivazzjoni intraċellulari permezz ta' idrolisi minn cathepsin A, tenofovir alafenamide hu aktar effiċjenti minn tenofovir disoproxil fit-tagħbija ta' tenofovir fiċ-ċelluli mononukleari fid-demmi periferali (PBMCs - *peripheral blood mononuclear cells*) (li jinkludu limfoċiti u ċelluli HIV oħrajn fil-mira) u makrofagi. Tenofovir intraċellulari jiġi fosforilat sussegwentement għall-metabolit farmakoloġikament attiv tenofovir diphosphate. Tenofovir diphosphate jinibixxi r-replikazzjoni tal-HIV permezz ta' inkorporazzjoni fid-DNA virali mill-HIV RT, li tirriżulta fit-terminazzjoni tal-katina tad-DNA. Tenofovir għandu attività kontra HIV-1, HIV-2, u HBV.

Attività antivirali *in vitro*

L-attività antivirali ta' bictegravir kontra iżolati tal-laboratorju u kliniċi ta' HIV-1 giet evalwata f'razez ta' ċelluli limfoblastojd, PBMCs, ċelluli monoċiti/makrofagi primarji, u limfoċiti-T CD4+. Il-valuri tal-50% konċentrazzjoni effettiva (EC₅₀ - 50% effective concentration) għal bictegravir kienu fil-firxa ta' < 0.05 sa 6.6 nM. L-EC₉₅ aġġustata għall-proteina ta' bictegravir kienet ta' 361 nM (0.162 µg/mL) għall-virus tal-HIV-1 li jinsab fin-natura. Bictegravir wera attività antivirali fil-koltura taċ-ċelluli kontra l-grupp tal-HIV-1 (M, N, O), li jinkludi sottotipi A, B, Ċ, D, E, F, u G (il-valuri ta' EC₅₀ kienu jvarjaw minn < 0.05 sa 1.71 nM), u attività kontra HIV-2 (EC₅₀ = 1.1 nM).

L-attività antivirali ta' emtricitabine kontra iżolati tal-laboratorju u kliniċi ta' HIV-1 giet evalwata f'razez ta' ċelluli limfoblastojd, ir-razza ta' ċelluli MAGI CCR5, u PBMCs. Il-valuri ta' EC₅₀ għal emtricitabine kienu fil-firxa ta' 0.0013 sa 0.64 µM. Emtricitabine wera attività antivirali fil-koltura taċ-ċelluli kontra sottotipi A, B, Ċ, D, E, F, u G tal-HIV-1 (il-valuri ta' EC₅₀ kienu jvarjaw minn 0.007 sa 0.075 µM) u wera attività kontra HIV-2 (il-valuri ta' EC₅₀ kienu jvarjaw minn 0.007 sa 1.5 µM).

L-attività antivirali ta' tenofovir alafenamide kontra iżolati tal-laboratorju u kliniċi ta' sottotip B tal-HIV-1 ġiet evalwata f'razez ta' ċelluli limfoblastojd, PBMCs, ċelluli monoċiti/makrofagi primarji u limfoċiti T CD4+. Il-valuri ta' EC₅₀ għal tenofovir alafenamide kienu fil-firxa ta' 2.0 sa 14.7 µM. Tenofovir alafenamide wera attività antivirali fil-koltura taċ-ċelluli kontra l-gruppi kollha tal-HIV-1 (M, N, O), li jinkludu sottotipi A, B, C, D, E, F, u G (il-valuri ta' EC₅₀ kienu jvarjaw minn 0.10 sa 12.0 nM), u attività kontra HIV-2 (il-valuri ta' EC₅₀ kienu jvarjaw minn 0.91 sa 2.63 nM).

Reżistenza

In vitro

Iżolati tal-HIV-1 b'suxxettibbiltà mnaqqsa għal bictegravir intgħażlu fil-koltura taċ-ċelluli. F'għażla waħda, harġu sostituzzjonijiet tal-aċidi amminiċi M50I u R263K u s-suxxettibbiltà fenotipika għal bictegravir tnaqqset b'1.3, 2.2, u 2.9 darbiet għal M50I, R263K, u M50I + R263K, rispettivament. F'għażla oħra, harġu sostituzzjonijiet tal-aċidi amminiċi T66I u S153F u s-suxxettibbiltà fenotipika għal bictegravir ċcaqilqet b'0.4, 1.9, u 0.5 darbiet għal T66I, S153F, u T66I + S153F, rispettivament.

Iżolati tal-HIV-1 b'suxxettibbiltà mnaqqsa għal emtricitabine ntgħażlu fil-koltura taċ-ċelluli u kellhom mutazzjonijiet M184V/I fir-RT ta' HIV-1.

Iżolati tal-HIV-1 b'suxxettibbiltà mnaqqsa għal tenofovir alafenamide ntgħażlu fil-koltura taċ-ċelluli u kellhom il-mutazzjoni K65R f'HIV-1 RT; barra minn hekk, ġiet osservata mutazzjoni K70E f' fir-RT ta' HIV-1 b'mod temporanju. Iżolati tal-HIV-1 bil-mutazzjoni K65R għandhom suxxettibbiltà mnaqqsa ta' livell baxx għal abacavir, emtricitabine, tenofovir, u lamivudine. Studji ta' għażla dwar ir-reżistenza għall-mediċini *in vitro* b'tenofovir alafenamide ma wrew l-ebda żvilupp ta' reżistenza ta' livell għoli wara koltura estiża.

In vivo

F'pazjenti li qatt ma ngħataw trattament fil-passat (l-Istudji GS-US-380-1489 u GS-US-380-1490), sa Ġimgħa 144 tal-fażi li fiha la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża jew 96 ġimgħa tal-fażi ta' estensjoni li fiha kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kienu jafu liema sustanza qed tintuża, l-ebda pazjent li kien qed jirċievi Biktarvy, b'RNA ta' HIV-1 ≥ 200 kopja/mL fiż-żmien ta' falliment viroloġiku kkonfermat jew twaqqif kmieni tal-mediċina tal-istudju, ma kellu HIV-1 b'reżistenza ġenotipika jew fenotipika għal bictegravir, emtricitabine, jew tenofovir alafenamide li żviluppat mat-trattament fil-popolazzjoni tal-analiżi finali tar-reżistenza (n = 11 b'*data*). Fiż-żmien tad-dhul fl-istudju, pazjent wiehed li qatt ma ngħata trattament fil-passat kellu mutazzjonijiet Q148H + G140S eżistenti minn qabel assoċjati ma' reżistenza għal INSTI u kellu RNA ta' HIV-1 < 50 kopja/mL f'Ġimgħa 4 sa Ġimgħa 144. Barra minn hekk, 6 pazjenti kellhom il-mutazzjoni T97A eżistenti minn qabel assoċjata ma' reżistenza għal INSTI; kollha kellhom RNA ta' HIV-1 < 50 kopja/mL f'Ġimgħa 144 jew fl-aħħar vista.

F'pazjenti soppressi b'mod viroloġiku (l-Istudji GS-US-380-1844 u GS-US-380-1878), l-ebda pazjent li kien qed jirċievi Biktarvy, b'RNA ta' HIV-1 ≥ 200 kopja/mL fiż-żmien ta' falliment viroloġiku kkonfermat, Ġimgħa 48, jew twaqqif kmieni tal-mediċina tal-istudju, ma kellu HIV-1 b'reżistenza ġenotipika jew fenotipika għal bictegravir, emtricitabine, jew tenofovir alafenamide li żviluppat mat-trattament fil-popolazzjoni tal-analiżi finali tar-reżistenza (n = 2).

Reżistenza inkroċjata

Is-suxxettibbiltà ta' bictegravir ġiet ittestjata kontra 64 iżolat kliniku reżistenti għal INSTI (20 b'sostituzzjonijiet singoli u 44 b'2 sostituzzjonijiet jew aktar). Minn dawn, l-iżolati mutanti singoli u doppji kollha li ma kellhomx Q148H/K/R u 10 minn 24 iżolat bi Q148H/K/R b'sostituzzjonijiet addizzjonali assoċjati ma' reżistenza għal INSTI kellhom tnaqqis ta' ≤ 2.5 darbiet fis-suxxettibbiltà għal bictegravir; tnaqqis ta' > 2.5 darbiet fis-suxxettibbiltà għal bictegravir instab għal 14 mill-24 iżolat li kien fihom sostituzzjonijiet G140A/C/S u Q148H/R/K f'integrace. Minn dawn, 9 mill-14-il iżolat kellhom mutazzjonijiet addizzjonali f'L74M, T97A, jew E138A/K. Fi studju separat, mutanti diretti lejn is-sit b'G118R u T97A+G118R kellhom tnaqqis ta' 3.4 u 2.8 darbiet fis-suxxettibbiltà għal bictegravir, rispettivament. Ir-rilevanza ta' din id-*data* dwar ir-reżistenza inkroċjata *in vitro* għadha trid tiġi stabbilita fil-prattika klinika.

Bictegravir wera attività antivirali ekwivalenti kontra 5 kloni mutanti tal-HIV-1 rezistenti għal inibitur mhux nucleoside ta' reverse transcriptase (NNRTI - *nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor*), 3 rezistenti għal NRTI, u 4 rezistenti għal inibitur ta' protease (PI - *protease inhibitor*) meta mqabbla mar-razza li tinsab fin-natura.

Virusijiet rezistenti għal emtricitabine bis-sostituzzjoni M184V/I kellhom rezistenza inkroċjata għal lamivudine, iżda żammew is-sensittività għal didanosine, stavudine, tenofovir, u zidovudine.

Il-mutazzjonijiet K65R u K70E jirriżultaw f' suxxettibbiltà mnaqqa għal abacavir, didanosine, lamivudine, emtricitabine, u tenofovir, iżda jżommu s-sensittività għal zidovudine. HIV-1 rezistenti għal multinukleosidi b' mutazzjoni ta' inserzjoni doppja T69S jew b' kumpless ta' mutazzjonijiet Q151M li jinkludi K65R wera suxxettibbiltà mnaqqa għal tenofovir alafenamide.

Data klinika

L-effikaċja u s-sigurtà ta' Biktarvy f' pazjenti adulti infettati bl-HIV-1 li qatt ma ngħataw trattament fil-passat huma bbażati fuq *data* ta' 48 ġimgħa u 144 ġimgħa minn żewġ studji li fihom il-partecipanti ntgħażlu b' mod każwali, fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża u kkontrollati b' mod attiv, GS-US-380-1489 (n = 629) u GS-US-380-1490 (n = 645). Barra minn hekk, *data* addizzjonali dwar l-effikaċja u s-sigurtà hija disponibbli minn adulti li rċewew Biktarvy fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kienu jafu liema sustanza qed tintuża għal 96 ġimgħa addizzjonali wara Ġimgħa 144 f' fażi ta' estensjoni mhux obbligatorja ta' dawn l-istudji (n = 1025).

L-effikaċja u s-sigurtà ta' Biktarvy f' pazjenti adulti infettati bl-HIV-1 soppressi b' mod viroloġiku huma bbażati fuq *data* ta' 48 ġimgħa minn studju li fih il-partecipanti ntgħażlu b' mod każwali, fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża u kkontrollat b' mod attiv, GS-US-380-1844 (n = 563); u studju li fih il-partecipanti ntgħażlu b' mod każwali, fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kienu jafu liema sustanza qed tintuża u kkontrollat b' mod attiv, GS-US-380-1878 (n = 577).

Pazjenti infettati bl-HIV-1, li qatt ma ngħataw trattament fil-passat

Fl-Istudju GS-US-380-1489, il-pazjenti ġew magħżula b' mod każwali fi proporzjon ta' 1:1 biex jirċievu bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (B/F/TAF) (n = 314) jew abacavir/dolutegravir/lamivudine (600/50/300 mg) (n = 315) darba kuljum. Fl-Istudju GS-US-380-1490, il-pazjenti ġew magħżula b' mod każwali fi proporzjon ta' 1:1 biex jirċievu B/F/TAF (n = 320) jew dolutegravir + emtricitabine/tenofovir alafenamide (50+200/25 mg) (n = 325) darba kuljum.

Fl-Istudji GS-US-380-1489 u GS-US-380-1490, l-età medja kienet ta' 35 sena (firxa ta' 18-77), 89% kienu rġiel, 58% kienu Bojod, 33% kienu Suwed, u 3% kienu Asjatiċi. Erbgħa u għoxrin fil-mija (24%) tal-pazjenti ġew identifikati bħala Ispaniċi/Latino. Il-prevalenza ta' sottotipi differenti kienet komparabbli f' kull wieħed mit-tliet gruppi ta' trattament, bis-sottotip B ikun predominanti fiż-żewġ gruppi; 11% kienu sottotipi mhux B. Il-linja bażi medja tal-RNA ta' HIV-1 fil-plażma kienet ta' 4.4 log₁₀ kopji/mL (firxa minn 1.3-6.6). L-għadd medju ta' ċelluli CD4⁺ fil-linja bażi kien ta' 460 ċellula/mm³ (firxa minn 0-1,636) u 11% kellhom għadd ta' ċelluli CD4⁺ ta' inqas minn 200 ċellula/mm³. Tmintax fil-mija tal-pazjenti kellhom ammonti virali fil-linja bażi ta' aktar minn 100,000 kopja/mL. Fiż-żewġ studji, il-pazjenti ġew stratifikati skont l-RNA ta' HIV-1 fil-linja bażi (inqas minn jew b' 100,000 kopja/mL, aktar minn 100,000 kopja/mL sa inqas minn jew b' 400,000 kopja/mL, jew aktar minn 400,000 kopja/mL), skont l-għadd ta' ċelluli CD4⁺ (inqas minn 50 ċellula/μL, 50-199 ċellula/μL, jew aktar minn jew b' 200 ċellula/μL), u skont ir-regjun (fl-Istati Uniti jew barra mill-Istati Uniti).

Ir-riżultati tat-trattament tal-Istudji GS-US-380-1489 u GS-US-380-1490 sa Ġimgħat 48 u 144 huma ppreżentati fit-Tabella 3.

Tabella 3: Rizultati viroloġiċi miġbura tal-Istudji GS-US-380-1489 u GS-US-380-1490 f'Ġimghat 48^a u 144^b

	Ġimgha 48			Ġimgha 144		
	B/F/TAF (n = 634)^c	ABC/DTG/ 3TC (n = 315)^d	DTG + F/TAF (n = 325)^e	B/F/TAF (n = 634)^c	ABC/DTG/ 3TC (n = 315)^d	DTG + F/TAF (n = 325)^e
< 50 kopja/mL ta' RNA ta' HIV-1	91%	93%	93%	82%	84%	84%
Differenza fit-trattament (CI ta' 95%) B/F/TAF vs Komparatur	-	-2.1% (-5.9% sa 1.6%)	-1.9% (-5.6% sa 1.8%)	-	-2.7% (-7.8% sa 2.4%)	-1.9% (-7.0% sa 3.1%)
≥ 50 kopja/mL ta' RNA ta' HIV-1^f	3%	3%	1%	3%	3%	3%
L-ebda data viroloġika fl-intervall ta' żmien ta' ġimgha 48 jew 144	6%	4%	6%	16%	13%	13%
Il-mediċina tal-istudju twaqqfet minhabba AE jew mewt ^g	<1%	1%	1%	2%	2%	3%
Il-mediċina tal-istudju twaqqfet minhabba raġunijiet oħra u l-aħhar RNA ta' HIV-1 disponibbli < 50 kopja/mL ^h	4%	3%	4%	13%	11%	9%
Data nieqsa matul l-intervall ta' żmien iżda fuq il-mediċina tal-istudju	2%	<1%	1%	1%	<1%	1%
Proporzjon (%) ta' pazjenti b'RNA ta' HIV-1 < 50 kopja/mL skont is-sottogrupp						
Skont l-ammont virali fil-linja bażi						
≤ 100,000 kopja/mL	92%	94%	93%	82%	86%	84%
> 100,000 kopja/mL	87%	90%	94%	79%	74%	83%
Skont l-ghadd ta' ċelluli CD4+ fil-linja bażi						
< 200 ċellula/mm ³	90%	81%	100%	80%	69%	91%
≥ 200 ċellula/mm ³	91%	94%	92%	82%	86%	83%
RNA ta' HIV-1 < 20 kopja/mL	85%	87%	87%	78%	82%	79%

ABC = abacavir DTG = dolutegravir 3TC = lamivudine F/TAF = emtricitabine/tenofovir alafenamide

a L-intervall ta' żmien ta' Ġimgha 48 kien bejn Jum 295 u 378 (inkluzivi).

b L-intervall ta' żmien ta' Ġimgha 144 kien bejn Jum 967 u 1050 (inkluzivi).

c Miġbura mill-Istudju GS-US-380-1489 (n = 314) u l-Istudju GS-US-380-1490 (n = 320).

d L-Istudju GS-US-380-1489.

e L-Istudju GS-US-380-1490.

f Jinkludi pazjenti li kellhom ≥ 50 kopja/mL fl-intervall ta' żmien ta' Ġimgha 48 jew 144; pazjenti li waqfu kmieni minhabba nuqqas jew telf ta' effikaċja (n = 0); pazjenti li waqfu għal raġunijiet li mhumiex avveniment avvers (AE), mewt jew nuqqas jew telf ta' effikaċja (B/F/TAF n = 12 u 15; ABC/DTG/3TC n = 2 u 7; DTG+F/TAF n = 3 u 6, f'Ġimghat 48 u 144, rispettivament) u li meta waqfu kellhom valur virali ta' ≥ 50 kopja/mL.

g Jinkludi pazjenti li waqfu minhabba AE jew mewt fi kwalunkwe punt ta' żmien minn Jum 1 sal-intervall ta' żmien jekk dan irriżulta fl-ebda data viroloġika meta kienu fuq it-trattament matul l-intervall ta' żmien speċifikat.

h Jinkludi pazjenti li waqfu għal raġunijiet li mhumiex AE, mewt jew nuqqas jew telf ta' effikaċja; eż., irtiraw il-kunsens, nuqqas ta' segwitu, eċċ.

B/F/TAF ma kienx inferjuri fil-kisba ta' < 50 kopja/mL RNA ta' HIV-1 kemm f'Ġimgħa 48 kif ukoll f'Ġimgħa 144 meta mqabbel ma' abacavir/dolutegravir/lamivudine u ma' dolutegravir + emtricitabine/tenofovir alafenamide, rispettivament. Ir-riżultati tat-trattament bejn il-gruppi ta' trattament kienu simili fis-sottogruppi kollha skont l-età, is-sess, ir-razza, l-ammont virali fil-linja bażi, l-għadd ta' ċelluli CD4+ fil-linja bażi, u r-regjun.

Fl-Istudji GS-US-380-1489 u GS-US-380-1490, iż-żieda medja mil-linja bażi fl-għadd ta' ċelluli CD4+ f'Ġimgħa 144 kienet ta' 288, 317, u 289 ċellula/mm³ fil-gruppi miġbura ta' B/F/TAF, abacavir/dolutegravir/lamivudine, u dolutegravir + emtricitabine/tenofovir alafenamide, rispettivament.

Fil-faži ta' estensjoni mhux obligatorja ta' 96 ġimgħa tal-Istudji GS-US-380-1489 u GS-US-380-1490 fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kienu jafu liema sustanza qed tintuża, intlaħqu u nżammu rati għoljin ta' soppressjoni viroloġika.

Pazjenti infettati bl-HIV-1, soppressi b'mod viroloġiku

Fl-Istudju GS-US-380-1844, l-effikaċja u s-sigurtà tal-qlib minn kors ta' dolutegravir + abacavir/lamivudine jew abacavir/dolutegravir/lamivudine għal B/F/TAF ġew evalwati fi studju li fih il-parteciċipanti ntgħażlu b'mod każwali u fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma' kienu jafu liema sustanza qed tintuża għall-adulti infettati bl-HIV-1 soppressi b'mod viroloġiku (< 50 kopja/mL ta' RNA ta' HIV-1) (n = 563). Il-pazjenti riedu jkunu ilhom soppressi b'mod stabbli (< 50 kopja/mL ta' RNA ta' HIV-1) fuq il-kors fil-linja bażi tagħhom għal mill-inqas 3 xhur qabel id-dhul fl-istudju. Il-pazjenti ġew magħżula b'mod każwali fi proporzjon ta' 1:1 biex jaqilbu għal B/F/TAF fil-linja bażi (n = 282), jew jibqgħu fuq il-kors antiretrovirali fil-linja bażi tagħhom (n = 281). Il-pazjenti kellhom età medja ta' 45 sena (firxa minn 20-71), 89% kienu rġiel, 73% kienu Bojod, u 22% kienu Suwed. Sbatax fil-mija (17%) tal-pazjenti għarfu lilhom infushom bħala Ispaniċi/Latino. Il-prevalenza ta' sottotipi differenti tal-HIV-1 kienet komparabbli bejn il-gruppi ta' trattament, bis-sottotip B ikun predominanti fiż-żewġ gruppi; 5% kienu sottotipi mhux B. L-għadd medju ta' ċelluli CD4+ fil-linja bażi kien ta' 723 ċellula/mm³ (firxa minn 124-2,444).

Fl-Istudju GS-US-380-1878, l-effikaċja u s-sigurtà tal-qlib minn abacavir/lamivudine jew emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (200/300 mg) flimkien ma' atazanavir jew darunavir (imsaħħaħ b'cobicistat jew b'ritonavir) għal B/F/TAF ġew evalwati fi studju li fih il-parteciċipanti ntgħażlu b'mod każwali u fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kienu jafu liema sustanza qed tintuża ta' adulti infettati bl-HIV-1 soppressi b'mod viroloġiku (n = 577). Il-pazjenti riedu jkunu ilhom soppressi b'mod stabbli fuq il-kors fil-linja bażi tagħhom għal mill-inqas 6 xhur u ma ridux ikunu ġew ittrattati b'xi INSTI fil-passat. Il-pazjenti ġew magħżula b'mod każwali fi proporzjon ta' 1:1 biex jaqilbu għal B/F/TAF (n = 290), jew jibqgħu fuq il-kors antiretrovirali fil-linja bażi tagħhom (n = 287). Il-pazjenti kellhom età medja ta' 46 sena (firxa minn 20-79), 83% kienu rġiel, 66% kienu Bojod, u 26% kienu Suwed. Dsatax fil-mija (19%) tal-pazjenti għarfu lilhom infushom bħala Ispaniċi/Latino. L-għadd medju ta' ċelluli CD4+ fil-linja bażi kien ta' 663 ċellula/mm³ (firxa minn 62-2,582). Il-prevalenza ta' sottotipi differenti kienet komparabbli bejn il-gruppi kollha ta' trattament, bis-sottotip B ikun predominanti fiż-żewġ gruppi; 11% kienu sottotipi mhux B. Il-pazjenti ġew stratifikati skont il-kors ta' trattament preċedenti. Waqt l-ittestjar, 15% tal-pazjenti kienu qed jirċievu abacavir/lamivudine flimkien ma' atazanavir jew darunavir (imsaħħaħ b'cobicistat jew b'ritonavir) u 85% tal-pazjenti kienu qed jirċievu emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate flimkien ma' atazanavir jew darunavir (imsaħħaħ b'cobicistat jew b'ritonavir).

Ir-riżultati tat-trattament tal-Istudji GS-US-380-1844 u GS-US-380-1878 sa Ġimgħa 48 huma ppreżentati fit-Tabella 4.

Tabella 4: Rizultati viroloġiċi tal-Istudji GS-US-380-1844 u GS-US-380-1878 f'Ġimgha 48^a

	L-Istudju GS-US-380-1844		L-Istudju GS-US-380-1878	
	B/F/TAF (n = 282)	ABC/DTG/3TC (n = 281)	B/F/TAF (n = 290)	Kors ibbażat fuq ATV jew DRV fil-linja bażi (n = 287)
< 50 kopja/mL ta' RNA ta' HIV-1	94%	95%	92%	89%
Differenza fit-trattament (CI ta' 95%)	-1.4% (-5.5% sa 2.6%)		3.2% (-1.6% sa 8.2%)	
≥ 50 kopja/mL ta' RNA ta' HIV-1^b	1%	< 1%	2%	2%
Differenza fit-trattament (CI ta' 95%)	0.7% (-1.0% sa 2.8%)		0.0% (-2.5% sa 2.5%)	
L-ebda data viroloġika fl-intervall ta' żmien ta' Ġimgha 48	5%	5%	6%	9%
Il-mediċina tal-istudju twaqqfet minhabba AE jew mewt u l-aħħar RNA ta' HIV-1 disponibbli < 50 kopja/mL	2%	1%	1%	1%
Il-mediċina tal-istudju twaqqfet minhabba raġunijiet oħra u l-aħħar RNA ta' HIV-1 disponibbli < 50 kopja/mL ^c	2%	3%	3%	7%
<i>Data</i> nieqsa matul l-intervall ta' żmien izda fuq il-mediċina tal-istudju	2%	1%	2%	2%

ABC = abacavir ATV = atazanavir DRV = darunavir DTG = dolutegravir 3TC = lamivudine

a L-intervall ta' żmien ta' Ġimgha 48 kien bejn Jum 295 u 378 (inklużivi).

b Jinkludi pazjenti li kellhom ≥ 50 kopja/mL fl-intervall ta' żmien ta' Ġimgha 48; pazjenti li waqfu kmieni minhabba nuqqas jew telf ta' effikaċja; pazjenti li waqfu għal raġunijiet li mhumiex nuqqas jew telf ta' effikaċja u li meta waqfu kellhom valur virali ta' ≥ 50 kopja/mL.

c Jinkludi pazjenti li waqfu għal raġunijiet li mhumiex AE, mewt jew nuqqas jew telf ta' effikaċja; eż., irtiraw il-kunsens, nuqqas ta' segwitu, eċċ.

B/F/TAF kien noninferjuri għall-kors ta' kontroll fiż-żewġ studji. Ir-rizultati tat-trattament bejn il-gruppi ta' trattament kienu simili fis-sottogruppi kollha skont l-età, is-sess, ir-razza, u r-reġjun.

F'GS-US-380-1844, il-bidla medja mil-linja bażi fl-għadd ta' ċelluli CD4⁺ f'Ġimgha 48 kienet ta' -31 ċellula/mm³ f'pazjenti li qalbu għal B/F/TAF u 4 ċelluli/mm³ f'pazjenti li baqgħu fuq abacavir/dolutegravir/lamivudine. F'GS-US-380-1878, il-bidla medja mil-linja bażi fl-għadd ta' ċelluli CD4⁺ f'Ġimgha 48 kienet ta' 25 ċellula/mm³ f'pazjenti li qalbu għal B/F/TAF u 0 ċelluli/mm³ f'pazjenti li baqgħu fuq il-kors fil-linja bażi tagħhom.

Pazjenti koinfettati kemm bl-HIV kif ukoll bl-HBV

In-numru ta' pazjenti koinfettati kemm bl-HIV kif ukoll bl-HBV ittrattati b'B/F/TAF huwa limitat. Fl-Istudju GS-US-380-1490, 8 pazjenti b'koinfezzjoni bl-HIV/HSV fil-linja bażi ġew magħżula b'mod każwali biex jirċievu B/F/TAF. F'Ġimgha 48, 7 pazjenti kellhom soppressjoni ta' HBV (< 29 UI/mL ta' DNA ta' HBV) u kellhom < 50 kopja/mL ta' RNA ta' HIV-1. Pazjent wiehed kellu *data* nieqsa dwar DNA ta' HBV f'Ġimgha 48. F'Ġimgha 144, 5 pazjenti kellhom soppressjoni ta' HBV u kellhom RNA ta' HIV-1 < 50 kopja/mL. Tliet pazjenti kellhom *data* nieqsa dwar DNA ta' HBV f'Ġimgha 144 (wiehed ma baqax jiġi segwit minn Ġimgha 48, wiehed ma baqax jiġi segwit wara Ġimgha 72, u wiehed ma baqax jiġi segwit wara Ġimgha 120).

Fl-Istudju GS-US-380-1878, f'Ġimgha 48, 100% (8/8) tal-pazjenti koinfettati bl-HIV/HSV fil-linja bażi fil-fergħa ta' B/F/TAF żammew < 29 UI/mL ta' DNA ta' HBV (nieqsa = analiżi eskluża) u < 50 kopja/mL ta' RNA ta' HIV.

Tqala

Fl-Istudju GS-US-380-5310, il-farmakokinetika, l-effikaċja u s-sigurtà ta' B/F/TAF darba kuljum ġew evalwati fi studju kliniku open-label ta' nisa adulti tqal soppressi b'mod viroloġiku li għandhom l-

HIV-1 mit-tieni jew it-tielet trimestru sa wara l-hlas (n = 33). It-32 parteċipant adult kollha li lestew l-istudju żammew soppresjoni virali waqt it-tqala, waqt il-hlas, u sa Ġimgha 18 wara l-hlas. L-ghadd medjan (Q1, Q3) ta' ċelluli CD4+ fil-linja bażi kien ta' 558 (409, 720) ċellula/ μ L, u l-bidla medjana (Q1, Q3) fl-ghadd ta' ċelluli CD4+ mil-linja bażi sa Ġimgha 12 wara l-hlas kienet ta' 159 (27, 296) ċellula/ μ L. Id-29 parteċipant kollha li kien għadhom jitwiellu kellhom riżultati tal-PCR ta' HIV-1 negattivi/li ma' setgħux jiġu osservati fil-mument tat-twelid u/jew f'età ta' 4 sa 8 ġimghat.

Popolazzjoni pedjatrika

Fl-Istudju GS-US-380-1474, ġew evalwati l-farmakokinetika, is-sigurtà u l-effikaċja ta' B/F/TAF fit-tfal u l-adolexxenti bl-HIV soppresi b'mod viroloġiku bejn l-etajiet ta' 12 sa < 18-il sena (≥ 35 kg) (n = 50), bejn l-etajiet ta' 6 sa < 12-il sena (≥ 25 kg) (n = 50), u b'età ta' $\geq$ sentejn (≥ 14 sa < 25 kg) (n = 22).

Koorti 1: Adolexxenti soppresi b'mod viroloġiku (n = 50; 12 sa < 18-il sena; ≥ 35 kg)
Il-pazjenti fil-Koorti 1 kellhom età medja ta' 14-il sena (firxa: 12 sa 17) u piż medju fil-linja bażi ta' 51.7 kg (firxa: 35 sa 123), 64% kienu nisa, 27% kienu Asjatiċi, u 65% kienu Suwed. Fil-linja bażi, l-ghadd medjan ta' ċelluli CD4+ kien ta' 750 ċellula/ mm^3 (firxa: 337 sa 1207), u s-CD4+% medjan kien ta' 33% (firxa: 19% sa 45%).

Wara li qalbu għal B/F/TAF, 98% (49/50) tal-pazjenti fil-Koorti 1 baqgħu soppresi (RNA ta' HIV-1 < 50 kopja/mL) f'Ġimgha 48. Il-bidla medja mil-linja bażi fl-ghadd ta' ċelluli CD4+ f'Ġimgha 48 kienet ta' -22 ċellula/ mm^3 . Tnejn mill-50 individwu ssodisfaw il-kriterji għall-inkluzjoni fil-popolazzjoni tal-analiżi tar-reżistenza sa Ġimgha 48. Ma ġiet osservata l-ebda reżistenza ġdida għal B/F/TAF sa Ġimgha 48.

Koorti 2: Tfal soppresi b'mod viroloġiku (n = 50; 6 sa < 12-il sena; ≥ 25 kg)
Il-pazjenti fil-Koorti 2 kellhom età medja ta' 10 snin (firxa: 6 sa 11) u piż medju fil-linja bażi ta' 31.9 kg (firxa: 25 sa 69), 54% kienu nisa, 22% kienu Asjatiċi u 72% kienu Suwed. Fil-linja bażi, l-ghadd medjan ta' ċelluli CD4+ kien ta' 898 ċellula/ mm^3 (firxa: 390 sa 1991), u s-CD4+% medjan kien ta' 37% (firxa: 19% sa 53%).

Wara li qalbu għal B/F/TAF, 98% (49/50) tal-pazjenti fil-Koorti 2 baqgħu soppresi (RNA ta' HIV-1 < 50 kopja/mL) f'Ġimgha 48. Il-bidla medja mil-linja bażi fl-ghadd ta' ċelluli CD4+ f'Ġimgha 48 kienet ta' -40 ċellula/ mm^3 . L-ebda pazjent ma kkwalfika għall-analiżi tar-reżistenza sa Ġimgha 48.

Koorti 3: Tfal soppresi b'mod viroloġiku (n = 22; $\geq$ sentejn; ≥ 14 -il kg sa < 25 kg)
Il-pazjenti fil-Koorti 3 kellhom età medja ta' 5 snin (firxa: 3 sa 9) u piż medju fil-linja bażi ta' 18.8 kg (firxa: 14 sa 24), 50% kienu nisa, 23% kienu Asjatiċi u 73% kienu Suwed. Fil-linja bażi, l-ghadd medjan ta' ċelluli CD4+ kien ta' 962 ċellula/ mm^3 (firxa: 365 sa 1986), u s-CD4+% medjan kien ta' 32% (firxa: 24% sa 46%).

Wara li qalbu għal B/F/TAF, 91% (20/22) tal-pazjenti fil-Koorti 3 baqgħu soppresi (RNA ta' HIV-1 < 50 kopja/mL) f'Ġimgha 24. Il-bidla medja mil-linja bażi fl-ghadd ta' ċelluli CD4+ f'Ġimgha 24 kienet ta' -126 ċellula/ mm^3 , u l-bidla medja fis-CD4+% mil-linja bażi sa Ġimgha 24 kienet ta' 0.2% (firxa: -7.7% sa 7.5%). L-ebda pazjent ma kkwalfika għall-analiżi tar-reżistenza sa Ġimgha 24.

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ddiferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b'Biktarvy f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' infezzjoni umana bl-HIV-1 (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Bictegravir jiġi assorbit wara l-ġhoti orali b'koncentrazzjonijiet massimi fil-plażma li jseħħu 2.0-4.0 sigħat wara l-ġhoti ta' B/F/TAF. Fir-rigward tal-kundizzjonijiet fi stat sajjem, l-ġhoti ta'

B/F/TAF ma' ikla b'ammont moderat ta' xaham (~600 kcal, 27% xaham) jew b'hafna xaham (~800 kcal, 50% xaham) irriżulta f'żieda fl-AUC ta' bictegravir (24%). Din il-bidla żgħira mhix ikkunsidrata b'hala klinikament sinifikanti u B/F/TAF jista' jingħata mal-ikel jew fuq stonku vojta.

Wara l-ghoti orali ta' B/F/TAF mal-ikel jew fuq stonku vojta f'adulti infettati bl-HIV-1, il-parametri farmakokinetiċi medji (CV%) ta' doża multipla ta' bictegravir kienu $C_{max} = 6.15 \mu\text{g/mL}$ (22.9%), $AUC_{tau} = 102 \mu\text{g}\cdot\text{siegha/mL}$ (26.9%), u $C_{trough} = 2.61 \mu\text{g/mL}$ (35.2%).

Emtricitabine jiġi assorbit malajr u b'mod estensiv wara l-ghoti orali, b'koncentrazzjonijiet massimi fil-plażma li jsejnhu 1.5-2.0 sigħat wara l-ghoti ta' B/F/TAF. Il-bijodisponibbiltà assoluta medja ta' emtricitabine minn kapsuli ibsin ta' 200 mg kienet ta' 93%. L-esponiment sistemiku għal emtricitabine ma kienx affettwat meta emtricitabine ngħata mal-ikel u B/F/TAF jista' jingħata mal-ikel jew fuq stonku vojta.

Wara l-ghoti orali ta' B/F/TAF mal-ikel jew fuq stonku vojta f'adulti infettati bl-HIV-1, il-parametri farmakokinetiċi medji (CV%) ta' doża multipla ta' emtricitabine kienu $C_{max} = 2.13 \mu\text{g/mL}$ (34.7%), $AUC_{tau} = 12.3 \mu\text{g}\cdot\text{siegha/mL}$ (29.2%), u $C_{trough} = 0.096 \mu\text{g/mL}$ (37.4%).

Tenofovir alafenamide jiġi assorbit malajr wara l-ghoti orali, b'koncentrazzjonijiet massimi fil-plażma li jsejnhu 0.5-2.0 sigħat wara l-ghoti ta' B/F/TAF. Fir-rigward tal-kundizzjonijiet fi stat sajjem, l-ghoti ta' tenofovir alafenamide ma' ikla b'ammont moderat ta' xaham (~600 kcal, 27% xaham) u ikla b'hafna xaham (~800 kcal, 50% xaham) irriżulta f'żieda fl- AUC_{last} bi 48% u 63%, rispettivament. Dawn il-bidliet żgħar mhumiex ikkunsidrati b'hala klinikament sinifikanti u B/F/TAF jista' jingħata mal-ikel jew fuq stonku vojta.

Wara l-ghoti orali ta' B/F/TAF mal-ikel jew fuq stonku vojta f'adulti infettati bl-HIV-1, il-parametri farmakokinetiċi medji (CV%) ta' doża multipla ta' tenofovir alafenamide kienu $C_{max} = 0.121 \mu\text{g/mL}$ (15.4%), u $AUC_{tau} = 0.142 \mu\text{g}\cdot\text{siegha/mL}$ (17.3%).

Distribuzzjoni

It-twaħħil *in vitro* ta' bictegravir ma' proteini tal-plażma umana kien ta' > 99% (frazzjoni ħielsa ~0.25%). Il-proporzjon tal-koncentrazzjoni ta' bictegravir fid-demm uman imqabbla ma' dik fil-plażma *in vitro* kien ta' 0.64.

It-twaħħil *in vitro* ta' emtricitabine ma' proteini tal-plażma umana kien ta' < 4% u indipendenti mill-koncentrazzjoni fuq il-firxa ta' 0.02 sa 200 $\mu\text{g/mL}$. Fil-koncentrazzjoni massima fil-plażma, il-medja tal-proporzjon tal-koncentrazzjoni ta' emtricitabine fil-plażma mqabbla ma' dik fid-demm kienet ta' ~1.0 u l-medja tal-proporzjon tal-koncentrazzjoni ta' emtricitabine fis-semen imqabbla ma' dik fil-plażma kienet ta' ~4.0.

It-twaħħil *in vitro* ta' tenofovir ma' proteini tal-plażma umana hu < 0.7% u hu indipendenti mill-koncentrazzjoni fuq il-firxa ta' 0.01-25 $\mu\text{g/mL}$. It-twaħħil *ex vivo* ta' tenofovir alafenamide ma' proteini tal-plażma umana fil-kampjuni miġbura waqt l-istudji kliniċi kien ta' madwar 80%.

Bijotrasformazzjoni

Il-metaboliżmu huwa s-sensjela ta' reazzjonijiet prinċipali tat-tneħħija ta' bictegravir fil-bnedmin. Studji fenotipiċi *in vitro* wrew li bictegravir huwa metabolizzat primarjament minn CYP3A u UGT1A1. Wara għoti orali ta' doża waħda ta' bictegravir [^{14}C], ~60% tad-doża mill-ippurġar inkludiet il-medicina oriġinali mhux mibdula, desfluoro-hydroxy-BIC-cysteine-conjugate, u metaboliti ossidattivi żgħar oħra. Hamsa u tletin fil-mija tad-doża għet irkuprata mill-awrina u kienet tikkonsisti primarjament mill-glucuronide ta' bictegravir u metaboliti ossidattivi żgħar oħra u l-konjugati ta' fażi II tagħhom. It-tneħħija mill-kliwi tal-medicina oriġinali mhux mibdula kienet minima.

Wara l-ghoti ta' emtricitabine [^{14}C], irkupru komplet tad-doża ta' emtricitabine nkiseb fl-awrina (~86%) u fl-ippurġar (~14%). Tlettax fil-mija tad-doża għet irkuprata fl-awrina b'hala tliet metaboliti

putattivi. Il-bijotrasformazzjoni ta' emtricitabine tinkludi l-ossidazzjoni tat-thiol moiety biex tiffurma 3'-sulfoxide diastereomers (~9% tad-doża) u l-konjugazzjoni ma' glucuronic acid biex tiffurma 2'-O-glucuronide (~4% tad-doża). L-ebda metabolit ieħor ma kien identifikabbli.

Il-metabolizmu huwa sensiela ta' reazzjonijiet prinċipali tal-eliminazzjoni għal tenofovir alafenamide fil-bnedmin, li jammonta għal > 80% ta' doża orali. Studji *in vitro* wrew li tenofovir alafenamide jiġi metabolizzat għal tenofovir (metabolit prinċipali) minn cathepsin A f'PBMCs (li jinkludu limfoċiti u ċelluli HIV oħrajn fil-mira) u makrofagi; u minn carboxylesterase-1 fl-epatoċiti. *In vivo*, tenofovir alafenamide jiġi idrolizzat fiċ-ċelluli biex jiffurma tenofovir (metabolit prinċipali), li jiġi fosforilat għall-metabolit attiv, tenofovir diphosphate. Fi studji kliniċi fuq il-bniedem, doża orali ta' 25 mg ta' tenofovir alafenamide rriżultat f'konċentrazzjonijiet ta' tenofovir diphosphate > 4 darbiet oghla f'PBMCs u konċentrazzjonijiet > 90% aktar baxxi ta' tenofovir fil-plażma meta mqabbla ma' doża orali ta' 245 mg ta' tenofovir disoproxil.

Eliminazzjoni

Bictegravir jiġi primarjament eliminat minn metabolizmu fil-fwied. It-tneħħija ta' bictegravir mhux mibdul mill-kliewi hija sensiela ta' reazzjonijiet minuri (~1% ta' doża). Il-*half-life* ta' bictegravir fil-plażma kienet ta' 17.3 sigħat.

Emtricitabine jiġi primarjament eliminat mill-kliewi kemm permezz ta' filtrazzjoni glomerulari kif ukoll permezz ta' sekrezzjoni tubulari attiva. Il-*half-life* ta' emtricitabine fil-plażma kienet ta' madwar 10 sigħat.

Tenofovir alafenamide jiġi eliminat wara metabolizmu għal tenofovir. Tenofovir alafenamide u tenofovir għandhom *half-life* medjana fil-plażma ta' 0.51 u 32.37 sigħat, rispettivament. Tenofovir jiġi eliminat mill-kliewi kemm permezz ta' filtrazzjoni glomerulari kif ukoll permezz ta' sekrezzjoni tubulari attiva. It-tneħħija ta' tenofovir alafenamide mhux mibdul mill-kliewi hija sensiela ta' reazzjonijiet minuri b'inqas minn 1% tad-doża eliminata mill-awrina.

Linearità

Il-farmakokinetika ta' doża multipla ta' bictegravir hija proporzjonali għad-doża fuq il-firxa tad-doża ta' 25 sa 100 mg. Il-farmakokinetika ta' doża multipla ta' emtricitabine hija proporzjonali għad-doża fuq il-firxa tad-doża ta' 25 sa 200 mg. L-esponimenti għal tenofovir alafenamide huma proporzjonali għad-doża fuq il-firxa tad-doża ta' 8 mg sa 125 mg.

Popolazzjonijiet speċjali oħrajn

Indeboliment tal-fwied

Bidliet klinikament rilevanti fil-farmakokinetika ta' bictegravir ma ġewx osservati f'individwi b'indeboliment moderat tal-fwied. Il-farmakokinetika ta' emtricitabine ma ġietx studjata f'individwi b'indeboliment tal-fwied; madankollu, emtricitabine ma jiġix metabolizzat b'mod sinifikanti mill-enzimi tal-fwied, u għalhekk l-impatt ta' indeboliment tal-fwied għandu jkun limitat. Tibdil klinikament rilevanti fil-farmakokinetika ta' tenofovir alafenamide jew tal-metabolit tiegħu tenofovir ma kienx osservat f'pazjenti b'indeboliment ħafif, moderat, jew sever tal-fwied.

Indeboliment tal-kliewi:

Indeboliment Sever tal-Kliewi (tneħħija tal-kreatinina stmata ta' ≥ 15 u < 30 mL/minuta)

L-ebda differenza klinikament rilevanti fil-farmakokinetika ta' bictegravir, tenofovir alafenamide, jew tenofovir ma ġiet osservata bejn individwi f'saħħithom u individwi b'indeboliment sever tal-kliewi (CrCl stmata ta' ≥ 15 mL/min u < 30 mL/min) fi Studji ta' Fażi 1. Fi studju separat ta' Fażi 1 ta' emtricitabine wahdu, il-medja tal-esponiment sistemiku ta' emtricitabine kienet oghla f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (CrCl < 30 mL/min) (33.7 $\mu\text{g}\cdot\text{siegha/mL}$) milli f'individwi b'funzjoni normali tal-kliewi (11.8 $\mu\text{g}\cdot\text{siegha/mL}$). Is-sigurtà ta' Biktarvy ma ġietx determinata f'individwi bi tneħħija tal-kreatinina stmata ta' ≥ 15 mL/min u < 30 mL/min.

Marda tal-Kliwi fl-Aħħar Stadju (tneħħija tal-kreatinina stmata ta' < 15 mL/minuta)

L-esponimenti għal emtricitabine u tenofovir fi 12-il pazjent b'marda tal-kliwi fl-aħħar stadju (CrCl stmata ta' < 15 mL/min) fuq emodijalisi kronika li rċewew emtricitabine + tenofovir alafenamide flimkien ma' elvitegravir + cobicistat bħala pillola kkombinata ta' doża fissa fl-Istudju GS-US-292-1825 kienu oghla b'mod sinifikanti milli f'pazjenti b'funzjoni normali tal-kliwi. Ma giet osservata l-ebda differenza klinikament rilevanti fil-farmakokinetika ta' tenofovir alafenamide f'pazjenti b'marda tal-kliwi fl-aħħar stadju fuq emodijalisi kronika meta mqabbla ma' dawk b'funzjoni normali tal-kliwi. Fil-fażi ta' estensjoni tal-Istudju GS-US-292-1825, giet osservata C_{trough} aktar baxxa ta' bictegravir f'pazjenti b'marda tal-kliwi fl-aħħar stadju li rċewew Biktarvy meta mqabbla ma' pazjenti b'funzjoni normali tal-kliwi, iżda din id-differenza ma kinitx ikkunsidrata klinikament rilevanti. Ma ġewx identifikati reazzjonijiet avversi addizzjonali f'pazjenti b'marda tal-kliwi fl-aħħar stadju fuq emodijalisi kronika f'dan l-istudju (ara sezzjoni 4.8).

M'hemm l-ebda *data* farmakokinetika dwar bictegravir, emtricitabine jew tenofovir alafenamide f'pazjenti b'marda tal-kliwi fl-aħħar stadju (CrCl stmata ta' < 15 mL/min) mhux fuq emodijalisi kronika. Is-sigurtà ta' Biktarvy ma gietx determinata f'dawn il-pazjenti.

Età, sess u razza

Il-farmakokinetika ta' bictegravir, emtricitabine, u tenofovir ma gietx evalwata bis-sħiħ fl-anzjani (≥ 65 sena). Analizi tal-popolazzjoni bl-użu ta' *data* farmakokinetika miġbura minn studji tal-adulti ma identifikat l-ebda differenza klinikament rilevanti minhabba l-età, is-sess jew ir-razza fuq l-esponimenti għal bictegravir, emtricitabine, jew tenofovir alafenamide.

Popolazzjoni pedjatrika

Is- C_{max} medja ta' bictegravir u l-esponimenti għal emtricitabine u tenofovir alafenamide (AUC u/jew C_{max}), miksba f'50 tifel u tifla bejn l-etajiet ta' 6 sa < 12-il sena (≥ 25 kg) li rċewew id-doża ta' 50 mg/200 mg/25 mg ta' B/F/TAF u fi 22 tifel u tifla b'età ta' $\geq$ sentejn (≥ 14 sa < 25 kg) li rċewew id-doża ta' 30 mg/120 mg/15 mg ta' B/F/TAF, fl-Istudju GS-US-380-1474 kienu ġeneralment oghla mill-esponimenti fl-adulti. L-esponimenti għal bictegravir, emtricitabine, tenofovir alafenamide u tenofovir fit-tfal, fl-adolesxenti, u fl-adulti huma ppreżentati fit-Tabella 5.

Tabella 5: Esponimenti għal Bictegravir, Emtricitabine, Tenofovir Alafenamide u Tenofovir fit-Tfal, fl-Adolesxenti, u fl-Adulti

	Tfal b'età ta' $\geq$ sentejn ≥ 14 sa < 25 kg ^a	Tfal b'età ta' 6 sa < 12-il sena ≥ 25 kg ^a	Adolesxenti b'età ta' 12 sa < 18-il sena ≥ 35 kg ^a	Adulti ^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•siegħa/mL)	108 364.5 (22.9)	121 034.2 (36.4)	109 668.1 (30.6)	94 227.1 (34.7)
C_{max} (ng/mL)	10 040.0 (19.9)	10 988.8 (28.3)	8 087.1 (29.9)	6 801.6 (30.1)
C_{tau} (ng/mL)	1 924.5 (78.3) ^c	2 366.6 (78.8) ^d	2 327.4 (48.6)	2 256.7 (47.3) ^g
FTC				
AUC_{tau} (ng•siegħa/mL)	14 991.2 (21.9)	17 565.1 (36.9)	13 579.1 (21.7)	12 293.6 (29.2)
C_{max} (ng/mL)	3 849.2 (34.7)	3 888.4 (31.0)	2 689.2 (34.0)	2 127.0 (34.7)
C_{tau} (ng/mL)	210.3 (242.9) ^c	226.7 (322.8) ^d	64.4 (25.0)	96.0 (37.4) ^h
TAF				
AUC_{tau} (ng•siegħa/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)

	Tfal b'età ta' ≥ sentejn ≥ 14 sa < 25 kg^a	Tfal b'età ta' 6 sa < 12-il sena ≥ 25 kg^a	Adolexxenti b'età ta' 12 sa < 18-il sena ≥ 35 kg^a	Adulti^b
C_{tau} (ng/mL)	N/A	N/A	N/A	N/A
TFV				
AUC_{tau} (ng•siegħa/mL)	326.6 (23.8)	427.7 (28.5)	333.5 (31.5)	292.6 (27.4) ⁱ
C_{max} (ng/mL)	21.9 (29.2)	35.5 (89.0)	24.0 (64.2)	15.2 (26.1) ⁱ
C_{tau} (ng/mL)	10.3 (30.5) ^c	14.0 (30.2) ^d	11.1 (32.4)	10.6 (28.5) ⁱ

BIC = bictegravir; FTC = emtricitabine; TAF = tenofovir alafenamide fumarate; TFV = tenofovir

N/A = not applicable (mhux applikabbli); %CV = percentage coefficient of variation (koeffiċjent perċentwali tal-varjazzjoni)

Id-data hija pprezentata bħala medja (%CV).

a Data PK intensiva mill-Istudju GS-US-380-1474

b Data PK intensiva mill-Istudji GS-US-380-1489, GS-US-380-1490, GS-US-380-1844, GS-US-380-1878 għall-esponimenti PK għal BIC, FTC u TAF u data PK dwar il-popolazzjoni mill-Istudji GS-US-292-0104 u GS-US-292-0111 għall-esponimenti PK għal TFV

c n = 11

d n = 24

e n = 22

f n = 23

g n = 75

h n = 74

i n = 841

Tqala

L-esponimenti ta' bictegravir, emtricitabine, u tenofovir alafenamide fil-plażma kienu aktar baxxi waqt it-tqala meta mqabbla ma' wara l-ħlas, filwaqt li l-esponimenti wara l-ħlas kienu ġeneralment oġhla milli fl-adulti mhux tqal (Tabella 6). L-esponimenti kienu ġeneralment simili bejn it-tieni u t-tielet trimestri tat-tqala; l-esponimenti kienu wkoll ġeneralment simili bejn il-Ġimgħat 6 u 12 wara l-ħlas. Abbażi tar-relazzjonijiet bejn l-esponiment u r-rispons għal bictegravir, emtricitabine, u tenofovir alafenamide, il-bidliet fl-esponiment waqt it-tqala mhumiex meqjusa klinikament rilevanti; madankollu, f'pazjenti nisa tqal huma rakkomandati aġġustamenti speċifiċi fid-dożaġġ għall-medicini orali jew supplimenti li jkun fihom katjoni polivalenti li jingħataw fl-istess waqt (ara sezzjoni 4.5).

Tabella 6: Parametri PK fi stat fiss ta' bictegravir, emtricitabine, u tenofovir alafenamide f'Nisa Tqal Infettati bl-HIV Soppressi b'Mod Viroloġiku fit-Tielet Trimestru u l-Ġimgha 12 Wara l-Hlas Meta Mqabbla ma' Data Storika f'Adulti Mhux Tqal bl-HIV-1

Parametru Medju (%CV)	It-Tielet Trimestru (N=30)	Ġimgha 12 Wara l-Hlas (N=32)	Adulti Mhux Tqal bl-HIV-1
Bictegravir			
C _{max} (µg f'kull mL)	5.37 (25.9)	11.0 (24.9)	6.15 (22.9) ^b
AUC _{tau} (µg•siegħa f'kull mL)	60.2 (29.1)	148 (28.5)	102 (26.9) ^b
AUC _{tau} Mhux Marbut ^a (µg•siegħa f'kull mL)	0.219 (33.9)	0.374 (32.2)	NA
C _{trough} (µg f'kull mL)	1.07 (41.7)	3.64 (34.1)	2.61 (35.2) ^b
Emtricitabine			
C _{max} (µg f'kull mL)	2.59 (26.5)	3.36 (26.9)	2.13 (34.7) ^c
AUC _{tau} (µg•siegħa f'kull mL)	10.4 (20.3)	15.3 (21.9)	12.3 (29.2) ^c
C _{trough} (µg f'kull mL)	0.05 (27.2)	0.08 (33.7)	0.096 (37.4) ^c
Tenofovir Alafenamide			
C _{max} (µg f'kull mL)	0.27 (42.1)	0.49 (52.5)	0.121 (15.4) ^d
AUC _{tau} (µg•siegħa f'kull mL)	0.21 (45.0)	0.30 (31.8)	0.142 (17.3) ^d
AUC _{tau} Mhux Marbut ^a (µg•siegħa f'kull mL)	0.016 (28.4)	0.017 (23.4)	NA

CV = Coefficient of Variation (Koeffiċjent tal-Varjazzjoni); NA = Not Available (Mhux Disponibbli)

a Ikkalkulat billi ġew ikkoreġuti l-istimi individwali tal-AUC_{tau} mill-% tal-frazzjoni mhux marbuta.

b Minn analiżi PK tal-Popolazzjoni fl-Istudji 1489, 1490, 1844, u 1878; N = 1 193.

c Minn analiżi PK Intensiva fl-Istudji 1489, 1490, 1844, u 1878; N = 77.

d Minn analiżi PK tal-Popolazzjoni fl-Istudji 1489 u 1490; N = 486.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Bictegravir ma kienx mutageniku jew klastogeniku f'assaġġi konvenzjonali ta' ġenotossicità.

Bictegravir ma kienx karċinoġeniku fi studju ta' 6 xhur fuq ġrieden transġeniċi rasH2 (f'dożi sa 100 mg/kg/ġurnata fl-irġiel u 300 mg/kg/ġurnata fin-nisa, li rriżultaw f'esponimenti ta' madwar 15-il darba u 23 darba, fl-irġiel u fin-nisa, rispettivament, l-esponiment fil-bnedmin bid-doża rakkomandata għall-bnedmin) u lanqas fi studju ta' sentejn fuq il-firien (f'dożi sa 300 mg/kg/ġurnata, li rriżultaw f'esponimenti ta' madwar 31 darba l-esponiment fil-bnedmin).

Studji ta' bictegravir fix-xadini żvelaw il-fwied bħala l-organu primarju fil-mira tat-tossicità. It-tossicità epatobiljari ġiet deskritta fi studju ta' 39 ġimgha b'dożaġġ ta' 1,000 mg/kg/ġurnata, li rriżulta f'esponimenti ta' madwar 16-il darba l-esponiment fil-bnedmin bid-doża rakkomandata għall-bnedmin, u kienet parzjalment reversibbli wara perjodu ta' rkupru ta' 4 ġimghat.

Studji fuq annimali b'bictegravir ma wrew l-ebda evidenza ta' teratoġenicità jew effett fuq il-funzjoni tas-sistema riproduttiva. Fi frieh minn firien u fniek ommijiet ittrattati b'bictegravir waqt it-tqala, ma kien hemm l-ebda effetti tossikoloġikament sinifikanti fuq l-iskopijiet finali tal-iżvilupp.

Taghrif mhux kliniku dwar emtricitabine bbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn doži ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer, effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin. Emtricitabine wera riskju baxx ta' kanċer fil-ġrieden u l-firien.

Studji mhux klinici ta' tenofovir alafenamide fil-firien u l-klieb żvelaw l-ghadam u l-kliwi bhala l-organi primarji fil-mira tat-tossicita'. It-tossicita' fl-ghadam kienet osservata bhala tnaqqis fid-densita' minerali tal-ghadam fil-firien u l-klieb f'esponimenti ghal tenofovir mill-inqas 43 darba akbar minn dawk mistennija wara l-ghoti ta' B/F/TAF. Infiltrazzjoni minima ta' istjoçiti kienet preżenti fl-ghajnejn tal-klieb f'esponimenti ghal tenofovir alafenamide u tenofovir ta' madwar 14-il darba u 43 darba akbar, rispettivamente, minn dawk mistennija wara l-ghoti ta' B/F/TAF.

Tenofovir alafenamide ma kienx mutageniku jew klastogeniku f'assaggi konvenzjonali ta' ġenotossicita'.

Minhabba li hemm esponiment aktar baxx ghal tenofovir fil-firien u l-ġrieden wara l-ghoti ta' tenofovir alafenamide meta mqabbel ma' tenofovir disoproxil, studji dwar il-karċinoġenicità u studju li sar fil-perjodi ta' qabel u wara t-twelid fuq il-firien, saru biss b'tenofovir disoproxil. Studji konvenzjonali ta' riskju ta' kanċer u effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp, ma juru l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin. Studji dwar it-tossicita' fis-sistema riproduttiva fil-firien u l-fniek ma wrew l-ebda effett fuq it-tgħammir, il-fertilità, it-tqala jew fuq xi parametru tal-fetu. Madankollu, tenofovir disoproxil naqqas l-indiçi tal-vijabbiltà u l-piż tal-frieħ fi studju dwar it-tossicita' li sar fil-perjodi ta' qabel u wara t-twelid f'dożi li kienu tossiçi għall-omm.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-qalba tal-pillola

Microcrystalline cellulose (E460)

Croscarmellose sodium (E468)

Magnesium stearate (E470b)

Il-kisja b'rita

Polyvinyl alcohol (E203)

Titanium dioxide (E171)

Macrogol (E1521)

Talc (E553b)

Iron oxide red (E172)

Iron oxide black (E172)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Flixxun

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità. Żomm il-flixxun magħluq sewwa. Tużax din il-mediċina jekk is-siġill fuq il-fetha tal-flixxun ikun miksura jew nieqes.

Folja

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità. Tużax jekk il-fojl fuq il-folja jkun imqatta' jew imtaqqab.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Il-pakketti huma disponibbli fil-konfigurazzjonijiet li ġejjin:

Flixxun

Il-pilloli ta' Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg u l-pilloli 50 mg/200 mg/25 mg jiġu ppakkjati fi flixxun abjad tal-polyethylene b'densità għolja (HDPE, high density polyethylene) b'għatu tal-polypropylene li jingħalaq b'dawra waħda sħiħa, li ma jinfethax mit-tfal, infurrat b'rita tal-fojl tal-aluminium attivata b'induzzjoni li fih 30 pillola miksija b'rita. Kull flixxun fih desikkant tal-ġel tas-silika u kolja tal-polyester.

- Kartuna ta' barra li fiha flixxun wieħed ta' 30 pillola miksija b'rita
- Kartuna ta' barra li fiha 90 (3 fliexken ta' 30) pillola miksija b'rita.

Folja

Il-pakketti tal-folji ta' Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg li jikkonsistu f'rita tal-polyvinyl chloride/polyethylene/polychlorotrifluoroethylene (PVC/PE/PCTFE), issiġillata ma' materjal ta' għata tal-fojl tal-aluminju mġammar b'desikkant tat-tip ta' għarbiel molekulari f'kull kavità tal-folja.

- Kartuna ta' barra li fiha 30 pillola miksija b'rita (4 x strixxi tal-folji li fihom 7 pilloli miksija b'rita u strixxa 1 tal-folja li fiha 2 pilloli miksija b'rita).
- Kartuna ta' barra li fiha 90 (3 pakketti tal-folji ta' 30) pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ġigijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
L-Irlanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 21 Ġunju 2018

Data tal-aħħar tiġdid: 10 Jannar 2023

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
L-Irlanda

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

TIKKETTAR TAL-FLIXKUN U TAL-KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg pilloli miksija b'rita
bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha bictegravir sodium ekwivalenti għal 30 mg ta' bictegravir, 120 mg ta' emtricitabine, u tenofovir alafenamide fumarate ekwivalenti għal 15 mg ta' tenofovir alafenamide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola miksija b'rita

90 (3 fliexken ta' 30) pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità. **Żomm il-flixkun magħluq sewwa.**

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/18/1289/005 30 pillola miksija b'rita
EU/1/18/1289/006 90 (3 flieken ta' 30) pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg [Pakkett ta' barra biss]

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż. [Pakkett ta' barra biss]

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC {numru}
SN {numru}
NN {numru}

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

TIKKETTAR TAL-FLIXKUN U TAL-KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg pilloli miksija b'rita
bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha bictegravir sodium ekwivalenti għal 50 mg ta' bictegravir, 200 mg ta' emtricitabine u tenofovir alafenamide fumarate ekwivalenti għal 25 mg ta' tenofovir alafenamide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola miksija b'rita

90 (3 fliexken ta' 30) pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità. **Żomm il-flixkun magħluq sewwa.**

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/18/1289/001 30 pillola miksija b'rita
EU/1/18/1289/002 90 (3 fliexken ta' 30) pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg [Pakkett ta' barra biss]

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż. [Pakkett ta' barra biss]

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC {numru}
SN {numru}
NN {numru}
[Pakkett ta' barra biss]

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA TAL-PAKKETT B'FOLJA WAHDA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg pilloli miksija b'rita
bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha bictegravir sodium ekwivalenti għal 50 mg ta' bictegravir, 200 mg ta' emtricitabine u tenofovir alafenamide fumarate ekwivalenti għal 25 mg ta' tenofovir alafenamide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/18/1289/003 30 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Biktarvy [Pakkett ta' barra biss]

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC {numru}
SN {numru}
NN {numru}

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA TAL-PAKKETT B'HAFNA FOLJI (INKLUŻA L-KAXXA L-BLU)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg pilloli miksija b'rita
bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha bictegravir sodium ekwivalenti għal 50 mg ta' bictegravir, 200 mg ta' emtricitabine u tenofovir alafenamide fumarate ekwivalenti għal 25 mg ta' tenofovir alafenamide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pakkett b'hafna: 90 (pakkett ta' 3 folji ta' 30) pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/18/1289/004 90 (pakkett ta' 3 folji ta' 30) pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Biktarvy [Pakkett ta' barra biss]

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC {numru}
SN {numru}
NN {numru}

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA INTERMEDJA TAL-PAKKETT B'HAFNA FOLJI (MINGHAJR IL-KAXXA L-BLU)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg pilloli miksija b'rita
bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha bictegravir sodium ekwivalenti għal 50 mg ta' bictegravir, 200 mg ta' emtricitabine u tenofovir alafenamide fumarate ekwivalenti għal 25 mg ta' tenofovir alafenamide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola miksija b'rita. Komponent ta' pakkett multiplu. M'għandux jinbiegħ separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/18/1289/004 90 (pakkett ta' 3 folji ta' 30) pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Biktarvy [Pakkett ta' barra biss]

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA (pakkett tal-folja b'7 pilloli)

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg pilloli
bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Gilead Sciences Ireland UC

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

T
TL
E
H
G
S
H

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA (pakkett tal-folja b'2 pilloli)

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg pilloli
bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Gilead Sciences Ireland UC

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

Jum Spazju vojt sottolinjat inkluż.
Jum Spazju vojt sottolinjat inkluż.

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg pilloli miksija b'rita
bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terga' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

Jekk Biktarvy gie preskritt lit-tifel jew lit-tifla tiegħek, jekk jogħġbok innota li l-informazzjoni kollha f'dan il-fuljett hija indirizzata lit-tifel jew lit-tifla tiegħek (f'dan il-każ jekk jogħġbok aqra "t-tifel/tifla tiegħek" minflok "inti").

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Biktarvy u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Biktarvy
3. Kif għandek tiehu Biktarvy
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Biktarvy
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Biktarvy u għalxiex jintuża

Biktarvy fih tliet sustanzi attivi:

- **bictegravir**, medicina antiretrovirali magħrufa bħala inibitur ta' integrase strand transfer (INSTI)
- **emtricitabine**, medicina antiretrovirali ta' tip magħruf bħala inibitur ta' nucleoside reverse transcriptase (NRTI)
- **tenofovir alafenamide**, medicina antiretrovirali ta' tip magħruf bħala inibitur ta' nucleotide reverse transcriptase (NtRTI)

Biktarvy hu pillola wahda għat-trattament tal-infezzjoni bil-virus tal-immunodeficienza umana 1 (HIV-1) fl-adulti, l-adolesxenti u t-tfal b'età ta' sentejn jew akbar, li jiżnu mill-inqas 14-il kg.

Biktarvy inaqqas l-ammont ta' HIV fil-ġisem tiegħek. Dan ser itejjeb is-sistema immuni tiegħek u jnaqqas ir-riskju li tiżviluppa mard assoċjat mal-infezzjoni tal-HIV.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Biktarvy

Tihux Biktarvy

- **Jekk inti allergiku għal bictegravir, emtricitabine, tenofovir alafenamide jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).**
- **Jekk bħalissa qed tiehu xi wahda mill-medicini li ġejjin:**
 - **rifampicin** li jintuża biex jittratta ċerti infezzjonijiet batterjali bħat-tuberkulozi
 - **St. John's wort** (*Hypericum perforatum*), rimedju li ġej mill-ħxejjex li jintuża għad-depressjoni u l-ansjetà, jew prodotti li jinkluduh.

→ Jekk xi waħda minn dawn tapplika għalik, **tihux Biktarvy u għid lit-tabib tiegħek immedjatament.**

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tiehu Biktarvy:

- **Jekk għandek problemi tal-fwied jew storja ta' mard tal-fwied, inkluża epatite.** Pazjenti b'mard tal-fwied inkuża epatite B jew Ċ kronika, li huma ttrattati b'antiretrovirali, għandhom riskju oġġla ta' kumplikazzjonijiet severi u potenzjalment fatali tal-fwied. Jekk għandek infezzjoni tal-epatite B, it-tabib tiegħek se jikkunsidra b'attenzjoni l-aħjar kors ta' trattament għalik.
- **Jekk għandek infezzjoni bl-epatite B.** Il-problemi fil-fwied jistgħu jmorru għall-aħjar wara li tieqaf tiehu Biktarvy.
→ Tiqafx tiehu Biktarvy jekk għandek epatite B. L-ewwel kellem lit-tabib tiegħek. Għal aktar dettalji, ara sezzjoni 3, *Tiqafx tiehu Biktarvy.*
- **Jekk kellek mard tal-kliewi jew jekk it-testijiet urew problemi fil-kliewi tiegħek.** It-tabib tiegħek jista' jordna testijiet tad-demmi biex jimmonitorja kif jaħdmu l-kliewi tiegħek meta tibda u matul it-trattament b'Biktarvy.

Waqt li tkun qed tiehu Biktarvy

Ġaladarba tibda tiehu Biktarvy, oqgħod attent għal:

- **Sinjali ta' infjammazzjoni jew infezzjoni**
- **Uġiħ jew ebusija fil-ġogi jew problemi fil-ghadam**

→ **Jekk tinnota xi wieħed minn dawn is-sintomi, għid lit-tabib tiegħek immedjatament.** Għal aktar informazzjoni ara sezzjoni 4, *Effetti sekondarji possibbli.*

Hemm il-possibbiltà li jista' jkollok problemi fil-kliewi meta tiehu Biktarvy għal perjodu ta' żmien twil (ara *Twissijiet u prekawzjonijiet*).

Din il-medicina ma tfejjaqx l-infezzjoni tal-HIV. Waqt li tkun qed tiehu Biktarvy inti xorta waħda tista' tiżviluppa infezzjonijiet jew mard ieħor marbut mal-infezzjoni tal-HIV.

Tfal u adolexxenti

Tagħtix din il-medicina lil tfal li jkollhom inqas minn sentejn, jew li jiżnu inqas minn 14-il kg irrISPETTIVAMENT mill-età. L-użu ta' Biktarvy fi tfal li jkollhom inqas minn sentejn, jew li jiżnu inqas minn 14-il kg għadu ma ġiex studjat s'issa. Għal tfal u adolexxenti li jiżnu 25 kg jew aktar, hemm disponibbli Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg pilloli miksija b'rita.

Telf fil-massa tal-ghadam ġie rrapportat f'xi tfal b'età minn 3 snin sa inqas minn 12-il sena li rċevew waħda mis-sustanzi attivi (tenofovir alafenamide) li jinsabu f'Biktarvy. L-effetti fuq is-saħħa tal-ghadam fit-tul u r-riskju fil-futur ta' ksur fit-tfal huma incerti. It-tabib tiegħek se jimmonitorja s-saħħa tal-ghadam tat-tifel/tifla tiegħek kif meħtieġ.

Medicini oħra u Biktarvy

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, hađt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medicini oħra. Biktarvy jista' jinteraġixxi ma' medicini oħrajn. B'riżultat ta' dan, l-ammonti ta' Biktarvy jew ta' medicini oħrajn fid-demmi tiegħek jistgħu jinbidlu. Dan jista' jwaqqaf il-medicini tiegħek milli jaħdmu kif suppost, jew jista' jaggrava kwalunkwe effett sekondarju. F'xi każijiet, it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn li jaġġusta d-doża tiegħek jew jiċċekkja l-livelli tad-demmi tiegħek.

Mediċini li qatt ma jridu jittiehdu ma' Biktarvy:

- **rifampicin** li jintuża biex jittratta ċerti infezzjonijiet batterjali bhat-tuberkulożi
- **St. John's wort** (*Hypericum perforatum*), rimedju li ġej mill-ħxejjex li jintuża għad-depressjoni u l-ansjetà, jew prodotti li jinkluduh.

→ Jekk inti qed tiehu kwalunkwe waħda minn dawn il-mediċini, **tihux Biktarvy u għid lit-tabib tiegħek immedjatament.**

Tkellem mat-tabib tiegħek jekk qed tiehu:

- **mediċini li jintużaw għat-trattament tal-HIV u/jew tal-epatite B**, li fihom:
 - adefovir dipivoxil, atazanavir, bictegravir, emtricitabine, lamivudine, tenofovir alafenamide, jew tenofovir disoproxil
- **antibijotiċi li jintużaw għat-trattament ta' infezzjonijiet batterjali**, li fihom:
 - azithromycin, clarithromycin, rifabutin jew rifapentine
- **mediċini kontra l-konvulżjonijiet** li jintużaw biex jittrattaw l-epilessija, li fihom:
 - carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital jew phenytoin
- **immunosoppressanti** li jintużaw biex jikkontrollaw ir-rispons immuni ta' ġismek wara trapjant, li fihom ciclosporin
- **mediċini li jfejqu l-ulċeri** li fihom sucralfate

→ **Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu xi waħda minn dawn il-mediċini.** Twaqqafx it-trattament tiegħek mingħajr ma tikkuntattja lit-tabib tiegħek.

Hu parir minghand tabib jew spizjar jekk qed tiehu:

- **antaċidi** biex tittratta ulċeri fl-istonku, hruq ta' stonku, jew rifluss tal-aċidu, li fihom aluminium u/jew magnesium hydroxide
- **supplimenti minerali jew vitamini** li fihom magnesium jew ħadid

→ **Hu parir minghand it-tabib jew l-ispiżjar tiegħek qabel ma tiehu Biktarvy jekk qed tiehu xi waħda minn dawn il-mediċini.**

- **Antaċidi u supplimenti li fihom aluminium u/jew magnesium:** se jkollok bżonn tiehu Biktarvy mill-inqas sagħtejn **qabel** antaċidi jew supplimenti li fihom aluminium u/jew magnesium. Jew tista' tiehu Biktarvy mal-ikel mill-inqas sagħtejn **wara**. Madankollu, jekk inti tqila, ara *Tqala u treddigh*.
- **Supplimenti tal-ħadid:** se jkollok bżonn tiehu Biktarvy mill-inqas sagħtejn **qabel** supplimenti tal-ħadid, jew tista' tehodhom flimkien mal-ikel fi kwalunkwe ħin. Madankollu, jekk inti tqila, ara *Tqala u treddigh*.

Tqala u treddigh

- Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispiżjar tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.
- Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk toħroġ tqila u staqsi dwar il-benefiċċji u r-riskji potenzjali tat-terapija antiretrovirali tiegħek għalik u għat-tarbija tiegħek.
- **Antaċidi u supplimenti li fihom aluminium u/jew magnesium:** waqt it-tqala tiegħek se jkollok bżonn tiehu Biktarvy mill-inqas sagħtejn **qabel** jew 6 sigħat **wara** li tiehu antaċidi, mediċini jew supplimenti li fihom aluminium u/jew magnesium.
- **Supplimenti jew mediċini li fihom calcium u/jew ħadid:** waqt it-tqala tiegħek se jkollok bżonn tiehu Biktarvy mill-inqas sagħtejn **qabel** jew 6 sigħat **wara** li tiehu supplimenti jew mediċini li fihom calcium u/jew ħadid. Inkella, tista' tehodhom flimkien mal-ikel fi kwalunkwe ħin.

Jekk ħadt Biktarvy waqt it-tqala, it-tabib jista' jagħmillek testijiet regolari tad-demem u testijiet dijanjostiċi oħra biex jimmonitorja l-iżvilupp tat-tarbija tiegħek. Fi tfal li ommhom ħadet inibituri ta'

nucleoside reverse transcriptase (NRTIs, *nucleoside reverse transcriptase inhibitors*) waqt it-tqala, il-benefiċċju mill-protezzjoni kontra l-HIV kien akbar mir-riskju tal-effetti sekondarji.

M'għandekx tredda' matul it-trattament b'Biktarvy. Dan għaliex xi whud mis-sustanzi attivi f'din il-medicina jgħaddu għalib tas-sider tal-bniedem. It-treddiġ mhuwiex rakkomandat f'nisa li qed jgħixu bl-HIV għax l-infezzjoni tal-HIV tista' tghaddi għat-tarbija mill-għalib tas-sider. Jekk qed tredda', jew qed taħseb biex tredda', għandek **tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek minnufih.**

Sewqan u thaddim ta' magni

Biktarvy jista' jikkawża sturdament. Jekk thossok stordut/a meta tiehu Biktarvy, m'għandekx issuq karozza jew rota jew tagħmel użu minn għodda jew thaddem magni.

Biktarvy fih sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

3. Kif għandek tiehu Biktarvy

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Hemm żewġ qawwiet ta' pilloli ta' Biktarvy. It-tabib tiegħek ser jippreskrivi l-pillola x-xierqa għall-età u l-piż tiegħek.

Id-doża rakkomandata hija:

Tfal b'età ta' sentejn jew akbar, li jiżnu mill-inqas 14-il kg iżda inqas minn 25 kg: pillola waħda kuljum, mal-ikel jew fuq stonku vojta (pillola waħda ta' 30 mg/120 mg/15 mg).

Minhabba t-togħma morra, huwa rakkomandat li ma tomgħodx u ma tghaffiġx il-pillola. Jekk għandek diffikultà biex tibla' l-pillola shiha, tista' taqsamha min-nofs. Hu ż-żewġ nofsijiet tal-pillola wara xulxin biex tiehu d-doża shiha. Taħżinx il-pillola maqsuma.

Is-sinjal ta' qsim fuq il-pillola qiegħed hemm biss biex jgħinek taqsam il-pillola jekk it-tifel jew it-tifla tiegħek ma jkunux jistgħu jibilgħuha shiha.

Il-pakkett multiplu ta' 90 ġurnata fih tliet pakketti ta' 30 ġurnata flimkien.

→ Hu parir minghand tabib jew spiżjar jekk qed tiehu:

- **antaċidi** biex tittratta ulċeri fl-istonku, hruq ta' stonku, jew rifluss tal-aċidu, li fihom aluminium u/jew magnesium hydroxide
- **supplimenti minerali** jew **vitamini** li fihom magnesium jew ħadid

→ Ara s-sezzjoni 2 għal aktar informazzjoni dwar it-teħid ta' dawn il-medicini ma' Biktarvy.

Jekk qiegħed fuq dijaliżi, hu d-doża ta' kuljum tiegħek ta' Biktarvy wara t-tlestija tad-dijaliżi.

Jekk tiehu Biktarvy aktar milli suppost

Jekk tiehu aktar mid-doża rakkomandata ta' Biktarvy tista' tkun f'riskju oġġla li jkollok effetti sekondarji ta' din il-medicina (ara sezzjoni 4, *Effetti sekondarji possibbli*).

Ikkuntattja lit-tabib tiegħek jew l-eqreb dipartiment tal-emergenza immedjatament għal parir. Żomm jew hu l-flixxun jew il-kartuna tal-pilloli miegħek halli tkun tista' faċilment tiddekrivi dak li tkun ħadt.

Jekk tinsa tiehu Biktarvy

Huwa importanti li ma tinsa tiehu l-ebda doża ta' Biktarvy.

Jekk tinsa tiehu doża:

- **Jekk tinnota fi żmien 18-il siegħa** mill-hin li fih normalment tiehu Biktarvy, trid tiehu l-pillola malajr kemm jista' jkun. Imbagħad hu d-doża li jkun imissek tiehu bħas-soltu.
- **Jekk tinnota 18-il siegħa jew aktar** wara l-hin li fih normalment tiehu Biktarvy, allura tihux id-doża li tkun insejt tiehu. Stenna u hu d-doża li jkun imiss fil-hin li teħodha s-soltu.

Jekk tirremetti inqas minn siegħa wara li tkun ħadt Biktarvy, hu pillola oħra. Jekk tirremetti aktar minn siegħa wara li tkun ħadt Biktarvy ma jeħtieġx tiehu pillola oħra sal-pillola skedata regolari li jkun imiss.

Tiqaqx tiehu Biktarvy

Tiqaqx tiehu Biktarvy mingħajr ma titkellem mat-tabib tiegħek. Li tieqaf tiehu Biktarvy jista' jaffettwa b'mod serju kif jaħdem trattament futur. Jekk Biktarvy jitwaqqaf għal kwalunkwe raġuni, kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tibda tiehu l-pilloli ta' Biktarvy mill-ġdid.

Meta l-provvista ta' Biktarvy tiegħek tibda tonqos, ikseb aktar pilloli mingħand it-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Dan hu importanti ħafna għax l-ammont ta' virus jista' jibda jiżdied jekk il-medicina titwaqqaf imqar għal żmien qasir. Imbagħad isir aktar diffiċli biex tittratta l-marda.

Jekk għandek kemm infezzjoni tal-HIV kif ukoll epatite B, hu partikolarment importanti li ma twaqqafx it-trattament tiegħek b'Biktarvy mingħajr ma tkellem lit-tabib tiegħek qabel. Jista' jkun hemm bżonn li jsirulek testijiet tad-demem għal diversi xhur wara li twaqqaf it-trattament. F'xi pazjenti b'mard avanzat tal-fwied jew ċirrozi, it-twaqqif tat-trattament mhuwiex rakkomandat, għax dan jista' jwassal li l-epatite tiegħek tmur għall-agħar, li jista' jkun ta' periklu għall-ħajja.

→ **Għid lit-tabib tiegħek immedjatament** dwar sintomi godda jew mhux tas-soltu wara li twaqqaf it-trattament, b'mod partikolari dawk is-sintomi li normalment inti tassoċja mal-infezzjoni tal-epatite B.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekondarji possibbli: għid lil tabib immedjatament

- **Kwalunkwe sinjal ta' infjammazzjoni jew infezzjoni.** F'xi pazjenti b'infezzjoni avanzata tal-HIV (AIDS) u bi storja medika ta' infezzjonijiet opportunistiċi (infezzjonijiet li jseħħu f'persuni b'sistema immuni dgħajfa), sinjali u sintomi ta' infjammazzjoni minn infezzjonijiet fil-passat jistgħu jseħħu dritt wara li jinbada t-trattament kontra l-HIV. Hu maħsub li dawn is-sintomi jseħħu minhabba titjib fir-rispons tas-sistema immuni tal-ġisem, li tippermetti li l-ġisem jiggieled infezzjonijiet li setgħu kienu preżenti mingħajr l-ebda sintomu ovvju.
- **Disturbi awtoimmuni,** meta s-sistema immuni tattakka tessuti f'saħħtu tal-ġisem, jistgħu jseħħu wkoll wara li tibda tiehu medicini għall-infezzjoni tal-HIV. Disturbi awtoimmuni jistgħu jseħħu ħafna xhur wara l-bidu tal-trattament. Oqgħod attent/a għal kwalunkwe sintomu ta' infezzjoni jew sintomi oħrajn bħal:
 - dgħufija fil-muskoli
 - dgħufija li tibda fl-idejn u fis-saqajn u li timxi 'l fuq sat-tronk tal-ġisem

- palpitazzjonijiet, roghda jew iperattività

→ Jekk tinnota dawn is-sintomi jew kwalunkwe sintomu ta' infjammazzjoni jew infezzjoni, għid lit-tabib tiegħek immedjatament.

Effetti sekondarji komuni

(jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- depressjoni
- ħolm anormali
- uġiġħ ta' ras
- sturdament
- dijarea
- thossok imdardar (*nawsja*)
- għeja kbira

Effetti sekondarji mhux komuni

(jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

- anemija
- rimettar
- uġiġħ fl-istonku
- problemi bid-diġestjoni li jwasslu għal skonfort wara l-ikel (*dispepsja*)
- gass
- nefha tal-wieċ, tax-xufftejn, tal-ilsien jew tal-grizmejn (*angjoedema*)
- ħakk
- raxx
- ħorriqija (*urtikarja*)
- uġiġħ fil-ġogi (*artralġja*)
- ħsibijiet biex jitwettaq suwiċidju u attentat ta' suwiċidju (b'mod partikolari f'pazjenti li kellhom depressjoni jew problemi ta' saħħa mentali fil-passat)
- ansjetà
- disturbi tal-irqad

Testijiet tad-demm jistgħu juru wkoll:

- livelli oġhla ta' sustanzi msejha bilirubina u/jew kreatinina fis-serum fid-demm

Effetti sekondarji rari

(jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1 000)

- Is-sindrome ta' Stevens-Johnson (SJS - *Stevens-Johnson syndrome*) huwa kondizzjoni serja ta' periklu għall-ħajja li ġeneralment jibda b'sintomi li jixbhu lill-influwenza. Ftit jiem wara jiġu osservati sintomi ohrajn inklużi:
 - Ġilda ħamra jew vjola li tuġa', tidher maħruqa u titqaxxar
 - Infafet fuq il-ġilda, fil-ħalq, l-imnieher u l-ġenitali tiegħek
 - Għajnejn ħomor, juġġhu, idemmghu

→ Jekk għandek xi wiehed minn dawn is-sintomi, waqqaf il-medicina tiegħek immedjatament u għid lit-tabib tiegħek minnufih.

→ Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jsir serju, għid lit-tabib tiegħek.

Effetti ohrajn li jistgħu jiġu osservati matul it-trattament kontra l-HIV

Il-frekwenza tal-effetti sekondarji li ġejjin mhijiex magħrufa (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli).

- **Problemi fl-ghadam.** Xi pazjenti li jkunu qed jieħdu mediċini antiretrovirali kombinati bħal Biktarvy jistghu jiżviluppaw marda tal-ghadam li tissejjah *osteonekrozi* (mewt ta' tessut tal-ghadam ikkawżata minn telf tal-provvista tad-demem lill-ghadma). Li tieħu dan it-tip ta' mediċina għal żmien twil, li tieħu l-kortikosteroidi, tixrob l-alkoħol, li jkollok sistema immuni dgħajfa hafna, u li jkollok piż żejjed, jistghu jkunu xi wħud mill-hafna fatturi ta' riskju għall-iżvilupp ta' din il-marda. Is-sinjali ta' osteonekrozi huma:
 - ebusija fil-ġogi
 - uġiġħ fil-ġogi (speċjalment tal-ġenbejn, tal-irkopptejn u tal-ispallejn)
 - diffikultà biex tiċċaqlaq

→ **Jekk tinnota xi wieħed minn dawn is-sintomi, għid lit-tabib tiegħek.**

Matul it-terapija kontra l-HIV jista' jkun hemm żieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukozju fid-demem. Dan huwa parzjalment marbut mas-saħħa u l-istil ta' ħajja miġjuba lura, u fil-każ ta' lipidi fid-demem xi kultant minhabba l-mediċini kontra l-HIV infushom. It-tabib tiegħek ser jittestja għal dawn il-bidliet.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V**. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħzen Biktarvy

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-flixxkun jew l-istrixxi tal-folji wara {JIS}. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità. Żomm il-flixxkun magħluq sewwa. Tużax din il-mediċina jekk is-siġill fuq il-fetha tal-flixxkun ikun miksut jew nieqes.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Biktarvy

Is-sustanzi attivi huma bictegravir, emtricitabine u tenofovir alafenamide. Kull pillola ta' Biktarvy fiha bictegravir sodium ekwivalenti għal 30 mg ta' bictegravir, 120 mg ta' emtricitabine u tenofovir alafenamide fumarate ekwivalenti għal 15 mg ta' tenofovir alafenamide.

Is-sustanzi mhux attivi l-ohra huma

Il-qalba tal-pillola

Microcrystalline cellulose (E460), croscarmellose sodium (E468), magnesium stearate (E470b).

Il-kisja b'rita

Polyvinyl alcohol (E203), titanium dioxide (E171), macrogol (E1521), talc (E553b), iron oxide red (E172), iron oxide black (E172).

Kif jidher Biktarvy u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli miksija b'rita ta' Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg huma pilloli miksija b'rita roża, forma ta' kapsula, b'“BVY” imnaqqax fuq naħa waħda u b'sinjal imnaqqax fuq in-naħa l-oħra tal-pillola.

Il-pilloli huma pprovduti fi flixkun. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

Biktarvy jiġi fi flixken ta' 30 pillola u f'pakketti magħmulin minn 3 flixken, li kull wieħed fih 30 pillola. Kull flixkun fih desikkant tal-ġel tas-silika li jrid jinżamm ġol-flixkun biex jgħin halli jipproteġi l-pilloli tiegħek. Id-desikkant tal-ġel tas-silika jinsab f'qartas jew kontenitur separat u m'għandux jinbela'.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
L-Irlanda

Manifattur

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
L-Irlanda

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

Gilead Sciences, S.L.

Tel: + 34 (0) 91 378 98 30

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

Polska

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0) 22 262 8702

Portugal

Gilead Sciences, Lda.

Tel: + 351 (0) 21 7928790

România

Gilead Sciences (GSR) S.R.L

Tel: + 40 31 631 18 00

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.

Tel: + 421 (0) 232 121 210

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB

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

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB

Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'.

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg pilloli miksija b'rita
bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terga' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

Jekk Biktarvy gie preskritt lit-tifel jew lit-tifla tiegħek, jekk joghġbok innota li l-informazzjoni kollha f'dan il-fuljett hija indirizzata lit-tifel jew lit-tifla tiegħek (f'dan il-każ jekk joghġbok aqra "t-tifel/tifla tiegħek" minflok "inti").

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Biktarvy u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Biktarvy
3. Kif għandek tiehu Biktarvy
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Biktarvy
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Biktarvy u għalxiex jintuża

Biktarvy fih tliet sustanzi attivi:

- **bictegravir**, medicina antiretrovirali magħrufa bħala inibitur ta' integrase strand transfer (INSTI)
- **emtricitabine**, medicina antiretrovirali ta' tip magħruf bħala inibitur ta' nucleoside reverse transcriptase (NRTI)
- **tenofovir alafenamide**, medicina antiretrovirali ta' tip magħruf bħala inibitur ta' nucleotide reverse transcriptase (NtRTI)

Biktarvy hu pillola wahda għat-trattament tal-infezzjoni bil-virus tal-immunodeficienza umana 1 (HIV-1) fl-adulti, l-adolesxenti u t-tfal b'età ta' sentejn jew akbar, li jiżnu mill-inqas 14-il kg.

Biktarvy inaqqas l-ammont ta' HIV fil-ġisem tiegħek. Dan ser itejjeb is-sistema immuni tiegħek u jnaqqas ir-riskju li tiżviluppa mard assoċjat mal-infezzjoni tal-HIV.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Biktarvy

Tihux Biktarvy

- **Jekk inti allergiku għal bictegravir, emtricitabine, tenofovir alafenamide jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6).**
- **Jekk bħalissa qed tiehu xi wahda mill-medicini li ġejjin:**
 - **rifampicin** li jintuża biex jittratta ċerti infezzjonijiet batterjali bħat-tuberkulozi
 - **St. John's wort** (*Hypericum perforatum*), rimedju li ġej mill-ħxejjex li jintuża għad-depressjoni u l-ansjetà, jew prodotti li jinkluduh.

→ Jekk xi wahda minn dawn tapplika għalik, **tihux Biktarvy u għid lit-tabib tiegħek immedjatament.**

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tiehu Biktarvy:

- **Jekk għandek problemi tal-fwied jew storja ta' mard tal-fwied, inkluża epatite.** Pazjenti b'mard tal-fwied inkuża epatite B jew Ċ kronika, li huma ttrattati b'antiretrovirali, għandhom riskju oġġla ta' kumplikazzjonijiet severi u potenzjalment fatali tal-fwied. Jekk għandek infezzjoni tal-epatite B, it-tabib tiegħek se jikkunsidra b'attenzjoni l-aħjar kors ta' trattament għalik.
- **Jekk għandek infezzjoni bl-epatite B.** Il-problemi fil-fwied jistgħu jmorru għall-aħjar wara li tiegħaf tiehu Biktarvy.
→ Tiqafx tiehu Biktarvy jekk għandek epatite B. L-ewwel kellem lit-tabib tiegħek. Għal aktar dettalji, ara sezzjoni 3, *Tiqafx tiehu Biktarvy.*
- **Jekk kellek mard tal-kliewi jew jekk it-testijiet urew problemi fil-kliewi tiegħek.** It-tabib tiegħek jista' jordna testijiet tad-demmi biex jimmonitorja kif jaħdmu l-kliewi tiegħek meta tibda u matul it-trattament b'Biktarvy.

Waqt li tkun qed tiehu Biktarvy

Ġaladarba tibda tiehu Biktarvy, oqgħod attent għal:

- **Sinjali ta' infjammazzjoni jew infezzjoni**
- **Uġiġ jew ebusija fil-ġogi jew problemi fil-ghadam**

→ **Jekk tinnota xi wiehed minn dawn is-sintomi, għid lit-tabib tiegħek immedjatament.** Għal aktar informazzjoni ara sezzjoni 4, *Effetti sekondarji possibbli.*

Hemm il-possibbiltà li jista' jkollok problemi fil-kliewi meta tiehu Biktarvy għal perjodu ta' zmien twil (ara *Twissijiet u prekawzjonijiet*).

Din il-medicina ma tfejjaqx l-infezzjoni tal-HIV. Waqt li tkun qed tiehu Biktarvy inti xorta wahda tista' tiżviluppa infezzjonijiet jew mard ieħor marbut mal-infezzjoni tal-HIV.

Tfal u adolexxenti

Tagħtix din il-medicina lil tfal u adolexxenti li jiżnu inqas minn 25 kg irrispettivament mill-età. Għal tfal b'età ta' sentejn jew akbar, li jiżnu mill-inqas 14-il kg iżda inqas minn 25 kg, hemm disponibbli Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg pilloli miksija b'rita. L-użu ta' Biktarvy fi tfal li jkollhom inqas minn sentejn, jew li jiżnu inqas minn 14-il kg għadu ma ġiex studjat s'issa.

Telf fil-massa tal-ghadam ġie rrapportat f'xi tfal b'età minn 3 snin sa inqas minn 12-il sena li rċevew wahda mis-sustanzi attivi (tenofovir alafenamide) li jinsabu f'Biktarvy. L-effetti fuq is-saħħa tal-ghadam fit-tul u r-riskju fil-futur ta' ksur fit-tfal huma incerti. It-tabib tiegħek se jimmonitorja s-saħħa tal-ghadam tat-tifel/tifla tiegħek kif meħtieġ.

Medicini oħra u Biktarvy

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, hadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medicini oħra. Biktarvy jista' jinteraġixxi ma' medicini oħrajn. B'riżultat ta' dan, l-ammonti ta' Biktarvy jew ta' medicini oħrajn fid-demmi tiegħek jistgħu jinbidlu. Dan jista' jwaqqaf il-medicini tiegħek milli jaħdmu kif suppost, jew jista' jaggrava kwalunkwe effett sekondarju. F'xi każijiet, it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn li jaġġusta d-doża tiegħek jew jiċċekkja l-livelli tad-demmi tiegħek.

Mediċini li qatt ma jridu jittiehdu ma' Biktarvy:

- **rifampicin** li jintuża biex jittratta ċerti infezzjonijiet batterjali bhat-tuberkulożi
- **St. John's wort** (*Hypericum perforatum*), rimedju li għej mill-ħxejjex li jintuża għad-depressjoni u l-ansjetà, jew prodotti li jinkluduh.

→ Jekk inti qed tiehu kwalunkwe waħda minn dawn il-mediċini, **tihux Biktarvy u għid lit-tabib tiegħek immedjatament.**

Tkellem mat-tabib tiegħek jekk qed tiehu:

- **mediċini li jintużaw għat-trattament tal-HIV u/jew tal-epatite B**, li fihom:
 - adefovir dipivoxil, atazanavir, bictegravir, emtricitabine, lamivudine, tenofovir alafenamide, jew tenofovir disoproxil
- **antibijotiċi li jintużaw għat-trattament ta' infezzjonijiet batterjali**, li fihom:
 - azithromycin, clarithromycin, rifabutin jew rifapentine
- **mediċini kontra l-konvulżjonijiet** li jintużaw biex jittrattaw l-epilessija, li fihom:
 - carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital jew phenytoin
- **immunosoppressanti** li jintużaw biex jikkontrollaw ir-rispons immuni ta' għsmek wara trapjant, li fihom ciclosporin
- **mediċini li jfejqu l-ulċeri** li fihom sucralfate

→ **Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu xi waħda minn dawn il-mediċini.** Twaqqafx it-trattament tiegħek mingħajr ma tikkuntattja lit-tabib tiegħek.

Hu parir minghand tabib jew spizjar jekk qed tiehu:

- **antaċidi** biex tittratta ulċeri fl-istonku, hruq ta' stonku, jew rifluss tal-aċidu, li fihom aluminium u/jew magnesium hydroxide
- **supplimenti minerali jew vitamini** li fihom magnesium jew ħadid

→ **Hu parir minghand it-tabib jew l-ispiżjar tiegħek qabel ma tiehu Biktarvy jekk qed tiehu xi waħda minn dawn il-mediċini.**

- **Antaċidi u supplimenti li fihom aluminium u/jew magnesium:** se jkollok bżonn tiehu Biktarvy mill-inqas sagħtejn **qabel** antaċidi jew supplimenti li fihom aluminium u/jew magnesium. Jew tista' tiehu Biktarvy mal-ikel mill-inqas sagħtejn **wara**. Madankollu, jekk inti tqila, ara *Tqala u treddigh*.
- **Supplimenti tal-ħadid:** se jkollok bżonn tiehu Biktarvy mill-inqas sagħtejn **qabel** supplimenti tal-ħadid, jew tista' tehodhom flimkien mal-ikel fi kwalunkwe ħin. Madankollu, jekk inti tqila, ara *Tqala u treddigh*.

Tqala u treddigh

- Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispiżjar tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.
- Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk toħroġ tqila u staqsi dwar il-benefiċċji u r-riskji potenzjali tat-terapija antiretrovirali tiegħek għalik u għat-tarbija tiegħek.
- **Antaċidi u supplimenti li fihom aluminium u/jew magnesium:** waqt it-tqala tiegħek se jkollok bżonn tiehu Biktarvy mill-inqas sagħtejn **qabel** jew 6 sigħat **wara** li tiehu antaċidi, mediċini jew supplimenti li fihom aluminium u/jew magnesium.
- **Supplimenti jew mediċini li fihom calcium u/jew ħadid:** waqt it-tqala tiegħek se jkollok bżonn tiehu Biktarvy mill-inqas sagħtejn **qabel** jew 6 sigħat **wara** li tiehu supplimenti jew mediċini li fihom calcium u/jew ħadid. Inkella, tista' tehodhom flimkien mal-ikel fi kwalunkwe ħin.

Jekk ħadt Biktarvy waqt it-tqala, it-tabib jista' jagħmillek testijiet regolari tad-demem u testijiet dijanjostiċi oħra biex jimmonitorja l-iżvilupp tat-tarbija tiegħek. Fi tfal li ommhom ħadet inibituri ta'

nucleoside reverse transcriptase (NRTIs, nucleoside reverse transcriptase inhibitors) waqt it-tqala, il-benefiċċju mill-protezzjoni kontra l-HIV kien akbar mir-riskju tal-effetti sekondarji.

M'għandekx tredda' matul it-trattament b'Biktarvy. Dan għaliex xi whud mis-sustanzi attivi f'din il-medicina jgħaddu ġol-halib tas-sider tal-bniedem. It-treddiġh mhuwiex rakkomandat f'nisa li jgħixu bl-HIV għax l-infezzjoni tal-HIV tista' tgħaddi għat-tarbija mill-halib tas-sider. Jekk qed tredda', jew qed taħseb biex tredda', għandek **tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek minnufih.**

Sewqan u thaddim ta' magni

Biktarvy jista' jikkawża sturdament. Jekk thossok stordut/a meta tiehu Biktarvy, m'għandekx issuq karożza jew rota jew tagħmel użu minn għodda jew thaddem magni.

Biktarvy fih sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

3. Kif għandek tiehu Biktarvy

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Hemm żewġ qawwiet ta' pilloli ta' Biktarvy. It-tabib tiegħek ser jippreskrivi l-pillola x-xierqa għall-età u l-piż tiegħek.

Id-doża rakkomandata hija:

Adulti, adolexxenti u tfal li jiżnu mill-inqas 25 kg: pillola waħda kuljum, mal-ikel jew fuq stonku vojta (pillola waħda ta' 50 mg/200 mg/25 mg).

Minhabba t-togħma morra, huwa rakkomandat li ma tomgħodx u ma tgħaffiġx il-pillola. Jekk għandek diffikultà biex tibla' l-pillola shiha, tista' taqsamha min-nofs. Hu ż-żewġ nofsijiet tal-pillola wara xulxin biex tiehu d-doża shiha. Taħżinx il-pillola maqsuma.

Il-pakkett tal-folja ta' 30 ġurnata ta' Biktarvy fih erba' strixxi tal-folja ta' 7 pilloli u strixxa waħda tal-folja ta' 2 pilloli. Biex jgħinuk iżżomm kont ta' meta tiehu l-medikazzjoni tiegħek matul 30 ġurnata, l-istrixxi tal-folja ta' 7 pilloli għandhom il-granet tal-ġimġha stampati fuqhom u tista' tikteb il-granet rilevanti tal-ġimġha fuq l-istrixxa tal-folja ta' 2 pilloli.

Il-pakkett multiplu ta' 90 ġurnata fih tliet pakketti ta' 30 ġurnata flimkien.

→ Hu parir minghand tabib jew spiżjar jekk qed tiehu:

- **antaċidi** biex tittratta ulċeri fl-istonku, hruq ta' stonku, jew rifluss tal-aċidu, li fihom aluminium u/jew magnesium hydroxide
- **supplimenti minerali** jew **vitamini** li fihom magnesium jew hadid

→ Ara s-sezzjoni 2 għal aktar informazzjoni dwar it-tehid ta' dawn il-medicini ma' Biktarvy.

Jekk qiegħed fuq dijalisi, hu d-doża ta' kuljum tiegħek ta' Biktarvy wara t-tlestija tad-dijalisi.

Jekk tiehu Biktarvy aktar milli suppost

Jekk tiehu aktar mid-doża rakkomandata ta' Biktarvy tista' tkun f'riskju oġġla li jkollok effetti sekondarji ta' din il-medicina (ara sezzjoni 4, *Effetti sekondarji possibbli*).

Ikkuntattja lit-tabib tiegħek jew l-eqreb dipartiment tal-emergenza immedjatement għal parir. Żomm jew hu l-flixkun jew il-kartuna tal-pilloli miegħek halli tkun tista' faċilment tiddekrivi dak li tkun haadt.

Jekk tinsa tiehu Biktarvy

Huwa importanti li ma tinsa tiehu l-ebda doża ta' Biktarvy.

Jekk tinsa tiehu doża:

- **Jekk tinnotta fi żmien 18-il siegħa** mill-hin li fih normalment tiehu Biktarvy, trid tiehu l-pillola malajr kemm jista' jkun. Imbagħad hu d-doża li jkun imissek tiehu bħas-soltu.
- **Jekk tinnotta 18-il siegħa jew aktar** wara l-hin li fih normalment tiehu Biktarvy, allura tihux id-doża li tkun insejt tiehu. Stenna u hu d-doża li jkun imiss fil-hin li tehodha s-soltu.

Jekk tirremetti inqas minn siegħa wara li tkun haadt Biktarvy, hu pillola oħra. Jekk tirremetti aktar minn siegħa wara li tkun haadt Biktarvy ma jehtieġx tiehu pillola oħra sal-pillola skedata regolari li jkun imiss.

Tiqaqx tiehu Biktarvy

Tiqaqx tiehu Biktarvy minghajr ma titkellem mat-tabib tiegħek. Li tieqaf tiehu Biktarvy jista' jaffettwa b'mod serju kif jaħdem trattament futur. Jekk Biktarvy jitwaqqaf għal kwalunkwe raġuni, kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tibda tiehu l-pilloli ta' Biktarvy mill-ġdid.

Meta l-provvista ta' Biktarvy tiegħek tibda tonqos, ikseb aktar pilloli mingħand it-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Dan hu importanti ħafna għax l-ammont ta' virus jista' jibda jiżdied jekk il-medicina titwaqqaf imqar għal żmien qasir. Imbagħad isir aktar diffiċli biex tittratta l-marda.

Jekk għandek kemm infezzjoni tal-HIV kif ukoll epatite B, hu partikolarment importanti li ma twaqqafx it-trattament tiegħek b'Biktarvy minghajr ma tkellem lit-tabib tiegħek qabel. Jista' jkun hemm bżonn li jsirulek testijiet tad-demm għal diversi xhur wara li twaqqaf it-trattament. F'xi pazjenti b'mard avanzat tal-fwied jew ċirrozi, it-twaqqif tat-trattament mhuwiex rakkomandat, għax dan jista' jwassal li l-epatite tiegħek tmur għall-agħar, li jista' jkun ta' periklu għall-ħajja.

→ **Għid lit-tabib tiegħek immedjatement** dwar sintomi godda jew mhux tas-soltu wara li twaqqaf it-trattament, b'mod partikolari dawk is-sintomi li normalment inti tassocja mal-infezzjoni tal-epatite B.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekondarji possibbli: għid lil tabib immedjatement

- **Kwalunkwe sinjal ta' infjammazzjoni jew infezzjoni.** F'xi pazjenti b'infezzjoni avanzata tal-HIV (AIDS) u bi storja medika ta' infezzjonijiet opportunistiċi (infezzjonijiet li jseħħu f'persuni b'sistema immuni dgħajfa), sinjali u sintomi ta' infjammazzjoni minn infezzjonijiet fil-passat jistgħu jseħħu dritt wara li jinbada t-trattament kontra l-HIV. Hu maħsub li dawn is-sintomi jseħħu minhabba titjib fir-rispons tas-sistema immuni tal-ġisem, li tippermetti li l-ġisem jiġġielel infezzjonijiet li setgħu kienu preżenti mingħajr l-ebda sintomu ovvju.

- **Disturbi awtoimmuni**, meta s-sistema immuni tattakka tessut f' sahhtu tal-ġisem, jistgħu jseħhu wkoll wara li tibda tiegħu mediċini għall-infezzjoni tal-HIV. Disturbi awtoimmuni jistgħu jseħhu hafna xhur wara l-bidu tal-trattament. Oqgħod attent/a għal kwalunkwe sintomu ta' infezzjoni jew sintomi oħrajn bħal:
 - dgħufija fil-muskoli
 - dgħufija li tibda fl-idejn u fis-saqajn u li timxi 'l fuq sat-tronk tal-ġisem
 - palpitazzjonijiet, roġha jew iperattività

→ Jekk tinnota dawn is-sintomi jew kwalunkwe sintomu ta' infjammazzjoni jew infezzjoni, għid lit-tabib tiegħek immedjatament.

Effetti sekondarji komuni

(jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- depressjoni
- ħolm anormali
- uġiġħ ta' ras
- sturdament
- dijarea
- tħossok imdardar (*nawsja*)
- għeja kbira

Effetti sekondarji mhux komuni

(jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

- anemija
- rimettar
- uġiġħ fl-istonku
- problemi bid-digestjoni li jwasslu għal skonfort wara l-ikel (*dispepsja*)
- gass
- nefha tal-wieċ, tax-xufftejn, tal-ilsien jew tal-grizmejn (*angjoedema*)
- ħakk
- raxx
- horriqija (*urtikarja*)
- uġiġħ fil-ġogi (*artralġja*)
- ħsibijiet biex jitwettaq suwiċidju u attentat ta' suwiċidju (b'mod partikolari f'pazjenti li kellhom depressjoni jew problemi ta' saħħa mentali fil-passat)
- ansjetà
- disturbi tal-irqad

Testijiet tad-demem jistgħu juru wkoll:

- livelli oġhla ta' sustanzi msejja bilirubina u/jew kreatinina fis-serum fid-demem

Effetti sekondarji rari

(jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1 000)

- Is-sindrome ta' Stevens-Johnson (SJS - Stevens-Johnson syndrome) huwa kondizzjoni serja ta' periklu għall-ħajja li ġeneralment jibda b'sintomi li jixbhu lill-influwenza. Ftit jiem wara jiġu osservati sintomi oħrajn inklużi:
 - Ġilda ħamra jew vjola li tuġa', tidher maħruqa u titqaxxar
 - Infafet fuq il-ġilda, fil-ħalq, l-imnieher u l-ġenitali tiegħek
 - Għajnejn ħomor, juġġhu, idemmġhu

→ Jekk għandek xi wiehed minn dawn is-sintomi, waqqaf il-mediċina tiegħek immedjatament u għid lit-tabib tiegħek minnufih.

→ Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jsir serju, għid lit-tabib tiegħek.

Effetti ohrajn li jistghu jiġu osservati matul it-trattament kontra l-HIV

Il-frekwenza tal-effetti sekondarji li ġejjin mhijiex maghrufa (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli).

- **Problemi fl-għadam.** Xi pazjenti li jkunu qed jieħdu mediċini antiretrovirali kombinati bħal Biktarvy jistghu jiżviluppaw marda tal-għadam li tissejjaħ *osteonekrozi* (mewt ta' tessut tal-għadam ikkawżata minn telf tal-provvista tad-demem lill-għadma). Li tiegħu dan it-tip ta' mediċina għal żmien twil, li tiegħu l-kortikosteroidi, tixrob l-alkoħol, li jkollok sistema immuni dgħajfa hafna, u li jkollok piż żejjed, jistghu jkunu xi wħud mill-hafna fatturi ta' riskju għall-iżvilupp ta' din il-marda. Is-sinjali ta' osteonekrozi huma:
 - ebusija fil-ġogi
 - uġiġh fil-ġogi (speċjalment tal-ġenbejn, tal-irkopptejn u tal-ispallejn)
 - diffikultà biex tiċċaqtaq

→ Jekk tinnota xi wieħed minn dawn is-sintomi, għid lit-tabib tiegħek.

Matul it-terapija kontra l-HIV jista' jkun hemm żieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukozju fid-demem. Dan huwa parzjalment marbut mas-saħħa u l-istil ta' ħajja miġjuba lura, u fil-każ ta' lipidi fid-demem xi kultant minhabba l-mediċini kontra l-HIV infushom. It-tabib tiegħek ser jittestja għal dawn il-bidliet.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżża f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħzen Biktarvy

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-flixxun jew l-istrixxi tal-folji wara {JIS}. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Flixxun

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità. Żomm il-flixxun magħluq sewwa. Tużax jekk is-siġill fuq il-fetha tal-flixxun ikun miksut jew nieqes.

Folja

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità. Tużax jekk il-fojl fuq il-folja jkun imqatta' jew imtaqqab.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-drañaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Biktarvy

Is-sustanzi attivi huma bictegravir, emtricitabine u tenofovir alafenamide. Kull pillola ta' Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg fiha bictegravir sodium ekwivalenti għal 50 mg ta' bictegravir, 200 mg ta' emtricitabine u tenofovir alafenamide fumarate ekwivalenti għal 25 mg ta' tenofovir alafenamide.

Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma

Il-qalba tal-pillola

Microcrystalline cellulose (E460), croscarmellose sodium (E468), magnesium stearate (E470b).

Il-kisja b'rita

Polyvinyl alcohol (E203), titanium dioxide (E171), macrogol (E1521), talc (E553b), iron oxide red (E172), iron oxide black (E172).

Kif jidher Biktarvy u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli miksija b'rita ta' Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg huma pilloli miksija b'rita kannella fil-vjola, forma ta' kapsula, imnaqqxa b'“GSI” fuq naħa waħda u b'“9883” fuq in-naħa l-oħra.

Il-pilloli jistghu jkunu pprovduti fi flixkun jew f'pakkett bil-folji. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Flixxun

Biktarvy jiġi fi flieken ta' 30 pillola u f'pakketti magħmulin minn 3 flieken, li kull wieħed fih 30 pillola. Kull flixkun fih desikkant tal-ġel tas-silika li jrid jinżamm ġol-flixkun biex jgħin halli jipprotegi l-pilloli tiegħek. Id-desikkant tal-ġel tas-silika jinsab f'qartas jew kontenitur separat u m'għandux jinbela'.

Folja

Il-pilloli ta' Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg jiġu wkoll f'pakketti bil-folji ta' 30 pillola u f'pakketti b'ħafna li fihom 3 kartuniet, li kull waħda fiha 30 pillola. Kull pakkett individwali fih 4 x strixxi tal-folja li fihom 7 pilloli u 1 x strixxa tal-folja li fiha 2 pilloli. Kull kavità tal-folja fiha desikkant, li m'għandux jitneħħa jew jinbela'.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
L-Irlanda

Manifattur

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
L-Irlanda

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'.

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.