

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg Filmtabletten

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Filmtablette enthält Bictegravir-Natrium, entsprechend 50 mg Bictegravir, 200 mg Emtricitabin und Tenofoviralfenamidfumarat, entsprechend 25 mg Tenofoviralfenamid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtablette (Tablette).

Purpurbraune kapselförmige Filmtablette. Auf der einen Seite der Tablette ist „GSI“ aufgeprägt und auf der anderen Seite die Zahl „9883“. Jede Tablette misst ca. 15 mm × 8 mm.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Biktarvy wird zur Behandlung von Erwachsenen angewendet, die mit dem humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) infiziert sind. Bei dem HI-Virus dürfen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir nachgewiesen worden sein (siehe Abschnitt 5.1).

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Die Therapie sollte nur durch einen Arzt eingeleitet werden, der in der Behandlung der HIV-Infektion erfahren ist.

#### Dosierung

Einnahme einer Tablette einmal täglich.

#### *Versäumte Dosen*

Wenn der Patient die Einnahme von Biktarvy innerhalb von 18 Stunden gegenüber der gewohnten Einnahmezeit versäumt, sollte er die Einnahme von Biktarvy so bald wie möglich nachholen und das gewohnte Einnahmeschema fortsetzen. Wenn ein Patient die Einnahme von Biktarvy um mehr als 18 Stunden versäumt, sollte er die versäumte Dosis nicht nachholen und einfach das gewohnte Einnahmeschema fortsetzen.

Wenn der Patient innerhalb von 1 Stunde nach der Einnahme von Biktarvy erbricht, sollte er eine weitere Tablette einnehmen. Wenn ein Patient später als 1 Stunde nach der Einnahme von Biktarvy erbricht, ist bis zur nächsten gewohnten Einnahme keine weitere Dosis Biktarvy erforderlich.

### *Ältere Patienten*

Es liegen begrenzte Daten zur Anwendung von Biktarvy bei Patienten im Alter von 65 Jahren und darüber vor. Eine Dosisanpassung von Biktarvy bei älteren Patienten ist nicht erforderlich (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

### *Nierenfunktionsstörung*

Eine Dosisanpassung von Biktarvy bei Patienten mit einer geschätzten Kreatinin-Clearance (CrCl) von  $\geq 30$  ml/min ist nicht erforderlich.

Die Einleitung einer Behandlung mit Biktarvy wird bei Patienten mit einer geschätzten CrCl unter 30 ml/min nicht empfohlen, da zur Anwendung von Biktarvy in dieser Population keine ausreichenden Daten vorliegen (siehe Abschnitt 5.2).

### *Leberfunktionsstörung*

Eine Dosisanpassung von Biktarvy bei Patienten mit einer leichten (Child-Pugh-Klasse A) oder mittelgradigen (Child-Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörung ist nicht erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) wurde Biktarvy nicht untersucht; deshalb wird die Anwendung von Biktarvy bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Biktarvy bei Kindern unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Biktarvy kann unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Die Filmtabletten dürfen nicht zerkaut, zerkleinert oder geteilt werden.

## **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Gleichzeitige Anwendung mit Rifampicin und Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) (siehe Abschnitt 4.5).

## **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Obwohl es sich gezeigt hat, dass die erfolgreiche Virussuppression durch eine antiretrovirale Therapie das Risiko einer sexuellen Übertragung erheblich reduziert, kann ein Restrisiko nicht ausgeschlossen werden. Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung der Übertragung sollten gemäß nationaler Leitlinien getroffen werden.

### Patienten mit HIV-Infektion und Hepatitis-B- oder -C-Koinfektion

Patienten mit chronischer Hepatitis B oder Hepatitis C, die eine antiretrovirale Therapie erhalten, weisen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten schwerwiegender, möglicherweise letal verlaufender hepatischer Nebenwirkungen auf.

Für Patienten mit HIV-Infektion und einer Koinfektion mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV), liegen nur begrenzte Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Biktarvy vor.

Biktarvy enthält Tenofoviralafenamid, das gegen das Hepatitis-B-Virus (HBV) aktiv ist.

Das Absetzen der Therapie mit Biktarvy bei Patienten mit einer HIV-Infektion und einer HBV-Koinfektion kann mit schweren akuten Exazerbationen der Hepatitis assoziiert sein. Patienten mit einer HIV-Infektion und einer HBV-Koinfektion, die Biktarvy absetzen, sollten für mindestens mehrere Monate nach Beendigung der Behandlung sorgfältig klinisch und durch Labortests überwacht werden.

### Lebererkrankung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Biktarvy bei Patienten mit zugrunde liegenden signifikanten Leberfunktionsstörungen ist nicht erwiesen.

Bei Patienten mit vorbestehender Leberfunktionsstörung, einschließlich einer chronischen aktiven Hepatitis, kommt es unter einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) häufiger zu Veränderungen der Leberfunktion. Diese Patienten müssen gemäß der üblichen Praxis überwacht werden. Zeigen diese Patienten Anzeichen einer Verschlimmerung der Lebererkrankung, muss eine Therapieunterbrechung oder ein Therapieabbruch erwogen werden.

### Gewicht und metabolische Parameter

Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglukosewerte auftreten. Diese Veränderungen können teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammenhängen. In einigen Fällen ist ein Einfluss der Behandlung auf die Blutlipidwerte erwiesen, während es für die Gewichtszunahme keinen klaren Nachweis eines Zusammenhangs mit einer bestimmten Behandlung gibt. Für die Überwachung der Blutlipid- und Blutglukosewerte wird auf die anerkannten HIV-Therapieleitlinien verwiesen. Die Behandlung von Lipidstörungen sollte nach klinischem Ermessen erfolgen.

### Mitochondriale Dysfunktion nach Exposition *in utero*

Nukleos(t)id-Analoga können die mitochondriale Funktion in unterschiedlichem Ausmaß beeinträchtigen. Dies ist unter Stavudin, Didanosin und Zidovudin am stärksten ausgeprägt. Es liegen Berichte über mitochondriale Funktionsstörungen bei HIV-negativen Kleinkindern vor, die *in utero* und/oder postnatal gegenüber Nukleosid-Analoga exponiert waren. Diese Berichte betrafen überwiegend Behandlungen mit Zidovudin-haltigen Therapien. Die hauptsächlich berichteten Nebenwirkungen waren hämatologische Störungen (Anämie, Neutropenie) und Stoffwechselstörungen (Hyperlaktatämie, erhöhte Serum-Lipase-Werte). Diese Ereignisse waren meistens vorübergehend. Selten wurde über spät auftretende neurologische Störungen (Hypertonus, Konvulsionen, Verhaltensänderungen) berichtet. Ob solche neurologischen Störungen vorübergehend oder bleibend sind, ist derzeit nicht bekannt. Diese Erkenntnisse sollten bei jedem Kind, das *in utero* gegenüber Nukleos(t)id-Analoga exponiert war und schwere klinische, insbesondere neurologische Befunde unbekannter Ätiologie aufweist, berücksichtigt werden. Diese Erkenntnisse haben keinen Einfluss auf die derzeitigen nationalen Empfehlungen zur Anwendung der antiretroviralen Therapie bei schwangeren Frauen zur Prävention einer vertikalen HIV-Transmission.

### Immun-Reaktivierungs-Syndrom

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer ART eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln, die zu schweren klinischen Verläufen oder Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der ART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind unter anderem CMV-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie. Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten; falls notwendig ist eine Behandlung einzuleiten.

Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow) vor, die im Rahmen einer Immun-Reaktivierung auftraten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können mehrere Monate nach Einleitung der Behandlung auftreten.

### Opportunistische Infektionen

Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass Biktarvy oder jede andere antiretrovirale Therapie die HIV-Infektion nicht heilt und sie trotzdem opportunistische Infektionen und andere Komplikationen einer HIV-Infektion entwickeln können. Deshalb ist eine engmaschige klinische Überwachung durch Ärzte, die in der Behandlung von Patienten mit Begleiterkrankungen einer HIV-Infektion erfahren sind, weiterhin erforderlich.

### Osteonekrose

Obwohl eine multifaktorielle Ätiologie angenommen wird (darunter Anwendung von Kortikosteroiden, Alkoholkonsum, schwere Immunsuppression, höherer Body-Mass-Index), wurden Fälle von Osteonekrose insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung und/oder Langzeitanwendung einer ART berichtet. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, bei Auftreten von Gelenksbeschwerden und -schmerzen, Gelenksteife oder Schwierigkeiten bei Bewegungen den Arzt aufzusuchen.

### Nephrotoxizität

Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei langfristiger Einnahme von Tenofovirafenamid die niedrigen Tenofovir-Spiegel potenziell zu einem Risiko für Nephrotoxizität führen (siehe Abschnitt 5.3).

### Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

Biktarvy darf im Nüchternzustand nicht gleichzeitig mit magnesium-/aluminiumhaltigen Antazida oder eisenhaltigen Ergänzungsmitteln eingenommen werden. Biktarvy muss mindestens 2 Stunden vor, oder mit Nahrung 2 Stunden nach, magnesium-/aluminiumhaltigen Antazida eingenommen werden. Biktarvy muss mindestens 2 Stunden vor der Einnahme von eisenhaltigen Ergänzungsmitteln oder zusammen mit Nahrung eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Einige Arzneimittel werden nicht für die gleichzeitige Anwendung mit Biktarvy empfohlen: Atazanavir, Boceprevir, Carbamazepin, Ciclosporin (intravenöse oder orale Anwendung), Oxcarbazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifabutin, Rifapentin oder Sucralfat.

Biktarvy darf nicht gleichzeitig mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angewendet werden.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Biktarvy darf nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet werden, die Tenofovirafenamid, Tenofoviridisoproxil, Lamivudin oder Adefovirdipivoxil enthalten und zur Behandlung einer HBV-Infektion eingesetzt werden.

### Bictegravir

Bictegravir ist ein Substrat von CYP3A und UGT1A1. Die gleichzeitige Anwendung von Bictegravir und Arzneimitteln, die eine potente CYP3A- und UGT1A1-Induktion bewirken, wie z. B. Rifampicin oder Johanniskraut, kann die Plasmakonzentrationen von Bictegravir signifikant herabsetzen, was zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung von Biktarvy und zur Resistenzentwicklung führen kann. Aus diesem Grund ist eine gleichzeitige Anwendung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die gleichzeitige Anwendung von Bictegravir mit Arzneimitteln, die eine potente CYP3A- und UGT1A1-

Inhibition bewirken, wie z. B. Atazanavir, kann die Plasmakonzentrationen von Bictegravir signifikant erhöhen; deshalb wird eine gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen.

Bictegravir ist ein Substrat von P-gp und BCRP. Die klinische Relevanz dieser Eigenschaft ist nicht erwiesen, deshalb ist bei der Anwendung von Bictegravir in Kombination mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen eine P-gp- und/oder BCRP-Inhibition bewirken (z. B. Makrolide, Ciclosporin, Verapamil, Dronedaron, Glecaprevir/Pibrentasvir) Vorsicht geboten (siehe auch nachstehende Tabelle).

Bictegravir hemmt den organischen Kationentransporter 2 (OCT2) sowie den *Multidrug and Toxin Extrusion Transporter 1* (MATE1) *in vitro*. Die gleichzeitige Anwendung von Biktarvy mit dem OCT2- und MATE1-Substrat Metformin verursacht keinen klinisch signifikanten Anstieg der Metformin-Exposition. Biktarvy und Substrate von OCT2 und MATE1 können gleichzeitig angewendet werden.

Bictegravir ist kein Inhibitor oder Induktor von CYP *in vivo*.

### Emtricitabin

*In-vitro*- und klinische pharmakokinetische Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen haben ergeben, dass das Potenzial für CYP-vermittelte Wechselwirkungen zwischen Emtricitabin und anderen Arzneimitteln gering ist. Die gleichzeitige Anwendung von Emtricitabin und Arzneimitteln, die mittels aktiver tubulärer Sekretion ausgeschieden werden, kann zu erhöhten Konzentrationen von Emtricitabin und/oder dem gleichzeitig angewendeten Arzneimittel führen. Arzneimittel, die die Nierenfunktion herabsetzen, können die Emtricitabin-Konzentration erhöhen.

### Tenofoviralfenamid

Tenofoviralfenamid wird von P-Glykoprotein (P-gp) und dem Brustkrebs-Resistenz-Protein (BCRP; *breast cancer resistance protein*) transportiert. Die gleichzeitige Anwendung von Biktarvy mit Arzneimitteln, die starke Auswirkungen auf die P-gp- und BCRP-Aktivität haben, kann die Resorption von Tenofoviralfenamid beeinflussen. Es ist zu erwarten, dass Arzneimittel, die die P-gp-Aktivität induzieren (z. B. Rifabutin, Carbamazepin, Phenobarbital), die Resorption von Tenofoviralfenamid vermindern und so die Plasmakonzentration von Tenofoviralfenamid senken, was zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung von Biktarvy und zur Resistenzentwicklung führen kann. Die gleichzeitige Anwendung von Biktarvy mit anderen Arzneimitteln, die P-gp- und BCRP hemmen, kann die Resorption sowie die Plasmakonzentration von Tenofoviralfenamid erhöhen.

Tenofoviralfenamid ist *in vivo* kein Inhibitor oder Induktor von CYP3A.

### Weitere Wechselwirkungen

Wechselwirkungen zwischen Biktarvy bzw. seinen einzelnen Wirkstoffen und gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln sind in der nachstehenden Tabelle 1 aufgeführt (ein Anstieg ist mit „↑“ dargestellt, eine Abnahme mit „↓“ und keine Veränderung mit „↔“; alle *No-Effect*-Grenzen liegen zwischen 70 % und 143 %).

**Tabelle 1: Wechselwirkungen zwischen Biktarvy bzw. seinen einzelnen Wirkstoffen und anderen Arzneimitteln**

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten/Möglicher Mechanismus der Wechselwirkung	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentration. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Biktarvy
<b>PFLANZLICHE ARZNEIMITTEL</b>		
<p>Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>)</p> <p>(Induktion von CYP3A, UGT1A1 und P-gp)</p>	<p>Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Biktarvy untersucht.</p> <p>Die gleichzeitige Anwendung kann zu einer Abnahme der Plasmakonzentrationen von Bictegavir und Tenofoviralfenamid führen.</p>	<p>Aufgrund der Wirkung von Johanniskraut auf die Bictegavir-Komponente von Biktarvy ist die gleichzeitige Anwendung mit Johanniskraut kontraindiziert.</p>
<b>ANTIINFEKTIVA</b>		
<b>Antimykobakterielle Arzneimittel</b>		
<p>Rifampicin (600 mg einmal täglich), Bictegavir<sup>1</sup></p> <p>(Induktion von CYP3A, UGT1A1 und P-gp)</p>	<p>Bictegavir: AUC: ↓ 75 % C<sub>max</sub>: ↓ 28 %</p> <p>Wechselwirkung mit Tenofoviralfenamid wurde nicht untersucht.</p> <p>Die gleichzeitige Anwendung von Rifampicin kann zu einer Abnahme der Plasmakonzentrationen von Tenofoviralfenamid führen.</p>	<p>Aufgrund der Wirkung von Rifampicin auf die Bictegavir-Komponente von Biktarvy ist die gleichzeitige Anwendung kontraindiziert.</p>
<p>Rifabutin (300 mg einmal täglich), Bictegavir<sup>1</sup></p> <p>(Induktion von CYP3A und P-gp)</p>	<p>Bictegavir: AUC: ↓ 38 % C<sub>min</sub>: ↓ 56 % C<sub>max</sub>: ↓ 20 %</p> <p>Wechselwirkung mit Tenofoviralfenamid wurde nicht untersucht.</p> <p>Die gleichzeitige Anwendung von Rifabutin kann zu einer Abnahme der Plasmakonzentrationen von Tenofoviralfenamid führen.</p>	<p>Aufgrund der zu erwartenden Abnahme der Tenofoviralfenamid-Konzentration wird die gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen.</p>
<p>Rifapentin</p> <p>(Induktion von CYP3A und P-gp)</p>	<p>Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Biktarvy untersucht.</p> <p>Die gleichzeitige Anwendung von Rifapentin kann zu einer Abnahme der Plasmakonzentrationen von Bictegavir und Tenofoviralfenamid führen.</p>	<p>Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.</p>
<b>Antivirale Arzneimittel gegen HIV-1</b>		
<p>Atazanavir (300 mg einmal täglich), Cobicistat (150 mg einmal täglich), Bictegavir<sup>1</sup></p> <p>(Inhibition von CYP3A, UGT1A1 und P-gp/BCRP)</p>	<p>Bictegavir: AUC: ↑ 306 % C<sub>max</sub>: ↔</p>	<p>Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.</p>
<p>Atazanavir (400 mg einmal täglich), Bictegavir<sup>1</sup></p> <p>(Inhibition von CYP3A und UGT1A1)</p>	<p>Bictegavir: AUC: ↑ 315 % C<sub>max</sub>: ↔</p>	

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten/Möglicher Mechanismus der Wechselwirkung	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentration. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, $C_{max}$ , $C_{min}$	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Biktarvy
<b>Antivirale Arzneimittel gegen das Hepatitis-C-Virus</b>		
Boceprevir	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Biktarvy untersucht. Basierend auf <i>in vitro</i> -Daten hat die gleichzeitige Anwendung von Boceprevir möglicherweise ungünstige Auswirkungen auf die intrazelluläre Aktivierung und die klinische antivirale Wirksamkeit von Tenofoviralfenamid.	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg einmal täglich), Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid <sup>2</sup>	<p>Bictegravir: AUC: ↔ <math>C_{min}</math>: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ <math>C_{min}</math>: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔</p> <p>Tenofoviralfenamid: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔</p> <p>Ledipasvir: AUC: ↔ <math>C_{min}</math>: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔</p> <p>Sofosbuvir-Metabolit GS-331007: AUC: ↔ <math>C_{min}</math>: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔</p>	Eine Dosisanpassung ist bei gleichzeitiger Anwendung nicht erforderlich.



Arzneimittel nach Anwendungsgebieten/Möglicher Mechanismus der Wechselwirkung	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentration. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Biktarvy
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400/100/100 + 100 mg <sup>3</sup> einmal täglich), Bicitegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid  (Inhibition von P-gp/BCRP)	Bicitegravir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Emtricitabin: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Tenofoviralfenamid: AUC: ↑ 57 % C <sub>max</sub> : ↑ 28 %  Sofosbuvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Sofosbuvir-Metabolit GS-331007: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Velpatasvir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Voxilaprevir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Eine Dosisanpassung ist bei gleichzeitiger Anwendung nicht erforderlich.
<b>Antimykotika</b>		
Voriconazol (300 mg zweimal täglich), Bicitegravir <sup>1</sup>  (Inhibition von CYP3A)	Bicitegravir: AUC: ↑ 61 % C <sub>max</sub> : ↔	Eine Dosisanpassung ist bei gleichzeitiger Anwendung nicht erforderlich.
Itraconazol Posaconazol  (Inhibition von P-gp/BCRP)	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Biktarvy untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von Itraconazol oder Posaconazol kann die Plasmakonzentrationen von Bicitegravir erhöhen.	
<b>Makrolide</b>		
Azithromycin Clarithromycin  (Inhibition von P-gp)	Nicht untersucht.  Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von Azithromycin oder Clarithromycin kann die Plasmakonzentrationen von Bicitegravir erhöhen.	Aufgrund der potenziellen Auswirkungen dieser Wirkstoffe auf die Bicitegravir-Komponente von Biktarvy ist Vorsicht geboten.

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten/Möglicher Mechanismus der Wechselwirkung	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentration. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Biktarvy
<b>ANTI-KONVULSIVA</b>		
Carbamazepin (titriert von 100 mg bis 300 mg zweimal täglich), Emtricitabin/Tenofoviralfenamid <sup>4</sup>  (Induktion von CYP3A, UGT1A1 und P-gp)	Tenofoviralfenamid: AUC: ↓ 54 % C <sub>max</sub> : ↓ 57 %  Wechselwirkungen mit Bictegravir wurden nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von Carbamazepin kann zu einer Abnahme der Plasmakonzentrationen von Bictegravir führen.	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.
Oxcarbazepin Phenobarbital Phenytoin  (Induktion von CYP3A, UGT1A1 und P-gp)	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Biktarvy untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von Oxcarbazepin, Phenobarbital oder Phenytoin kann zu einer Abnahme der Plasmakonzentrationen von Bictegravir und Tenofoviralfenamid führen.	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.
<b>ANTAZIDA, ERGÄNZUNGSMITTEL UND GEPUFFERTE ARZNEIMITTEL</b>		
Magnesium-/Aluminiumhaltige säurebindende Suspension (20 ml Einzeldosis <sup>5</sup> ), Bictegravir  (Chelatisierung mit polyvalenten Kationen)	Bictegravir (säurebindende Suspension 2 Stunden vorher, nüchtern): AUC: ↓ 52 % C <sub>max</sub> : ↓ 58 %  Bictegravir (säurebindende Suspension 2 Stunden später, nüchtern): AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Bictegravir (simultane Gabe, nüchtern): AUC: ↓ 79 % C <sub>max</sub> : ↓ 80 %  Bictegravir (simultane Gabe, mit Nahrung): AUC: ↓ 47 % C <sub>max</sub> : ↓ 49 %	Biktarvy sollte aufgrund der zu erwartenden deutlichen Abnahme der Bictegravir-Exposition nicht zusammen mit magnesium- und/oder aluminiumhaltigen Ergänzungsmitteln eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.4).  Biktarvy muss mindestens 2 Stunden vor, oder mit Nahrung 2 Stunden nach, magnesium- und/oder aluminiumhaltigen Antazida angewendet werden.
Eisenfumarat (324 mg Einzeldosis), Bictegravir  (Chelatisierung mit polyvalenten Kationen)	Bictegravir (simultane Gabe, nüchtern): AUC: ↓ 63 % C <sub>max</sub> : ↓ 71 %  Bictegravir (simultane Gabe, mit Nahrung): AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 25 %	Biktarvy muss mindestens 2 Stunden vor der Einnahme eines eisenhaltigen Ergänzungsmittels angewendet werden oder zusammen mit Nahrung eingenommen werden.

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten/Möglicher Mechanismus der Wechselwirkung	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentration. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, $C_{max}$ , $C_{min}$	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Biktarvy
Calciumcarbonat (1200 mg Einzeldosis), Bictegravir  (Chelatisierung mit polyvalenten Kationen)	Bictegravir (simultane Gabe, nüchtern): AUC: ↓ 33 % $C_{max}$ : ↓ 42 %  Bictegravir (simultane Gabe, mit Nahrung): AUC: ↔ $C_{max}$ : ↔	Biktarvy und calciumhaltige Ergänzungsmittel können unabhängig von der Nahrungsaufnahme zusammen angewendet werden.
Sucralfat  (Chelatisierung mit polyvalenten Kationen)	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Biktarvy untersucht. Die gleichzeitige Anwendung kann zu einer Abnahme der Plasmakonzentrationen von Bictegravir führen.	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.
<b>ANTIDEPRESSIVA</b>		
Sertralin (50 mg Einzeldosis), Tenofoviralfenamid <sup>6</sup>	Tenofoviralfenamid: AUC: ↔ $C_{max}$ : ↔  Sertralin: AUC: ↔ $C_{max}$ : ↔  Es sind keine Wechselwirkungen mit Bictegravir und Emtricitabin zu erwarten.	Eine Dosisanpassung ist bei gleichzeitiger Anwendung nicht erforderlich.
<b>IMMUNSUPPRESSIVA</b>		
Ciclosporin (intravenöse oder orale Anwendung)  (P-gp-Inhibition)	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Biktarvy untersucht. Bei gleichzeitiger Anwendung von Ciclosporin (intravenöse oder orale Anwendung) ist ein Anstieg der Plasmakonzentrationen von Bictegravir und Tenofoviralfenamid zu erwarten.	Die gleichzeitige Anwendung von Ciclosporin (intravenöse oder orale Anwendung) wird nicht empfohlen. Falls die Kombination erforderlich ist, wird eine klinische und biologische Überwachung, insbesondere der Nierenfunktion, empfohlen.
<b>OPIOIDE</b>		
Methadon	Nicht untersucht. (Hemmung von CYP1A2, 2B6, 2D6 durch einen Metaboliten von Bictegravir kann nicht ausgeschlossen werden).	Vorsicht ist geboten.

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten/Möglicher Mechanismus der Wechselwirkung	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentration. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Biktarvy
<b>ORALE ANTIDIABETIKA</b>		
Metformin (500 mg zweimal täglich), Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid  (Inhibition von OCT2/MATE1)	Metformin: AUC: ↑ 39 % C <sub>min</sub> : ↑ 36 % C <sub>max</sub> : ↔	Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion ist bei gleichzeitiger Anwendung keine Dosisanpassung erforderlich.  Bei Patienten mit mittelgradiger Nierenfunktionsstörung sollte aufgrund des erhöhten Risikos für Laktatazidose bei diesen Patienten bei Einleitung einer gleichzeitigen Behandlung von Bictegravir mit Metformin eine engmaschige Überwachung erfolgen. Falls erforderlich, sollte eine Dosisanpassung von Metformin erwogen werden.
<b>ORALE KONTRAZEPTIVA</b>		
Norgestimat (0,180/0,215/0,250 mg einmal täglich)/Ethinylestradiol (0,025 mg einmal täglich), Bictegravir <sup>1</sup>	Norelgestromin: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Eine Dosisanpassung ist bei gleichzeitiger Anwendung nicht erforderlich.
Norgestimat (0,180/0,215/0,250 mg einmal täglich), Ethinylestradiol (0,025 mg einmal täglich), Emtricitabin/Tenofoviralfenamid <sup>4</sup>	Norgestrel: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Ethinylestradiol: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	
<b>SEDATIVA/HYPNOTIKA</b>		
Midazolam (2 mg, Sirup zur oralen Einnahme, Einzeldosis), Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid	Midazolam: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Eine Dosisanpassung ist bei gleichzeitiger Anwendung nicht erforderlich.

1 Diese Studie wurde mit Bictegravir 75 mg als Einzeldosis durchgeführt.

2 Diese Studie wurde mit Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid 75/200/25 mg einmal täglich durchgeführt.

3 Studie, durchgeführt mit zusätzlichen 100 mg Voxilaprevir, um eine bei HCV-infizierten-Patienten erwartete Voxilaprevir-Exposition zu erreichen.

4 Diese Studie wurde mit Emtricitabin/Tenofoviralfenamid 200/25 mg einmal täglich durchgeführt.

5 Das stärkste Antazidum enthielt 80 mg Aluminiumhydroxid, 80 mg Magnesiumhydroxid und 8 mg Simethicon pro ml.

6 Diese Studie wurde mit Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid 150/150/200/10 mg einmal täglich durchgeführt.

Die Ergebnisse von Arzneimittelwechselwirkungsstudien mit Biktarvy bzw. den Wirkstoffen von Biktarvy lassen keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen bei der Kombination von Biktarvy mit den folgenden Arzneimitteln erwarten: Amlodipin, Atorvastatin, Buprenorphin, Drospirenon, Famciclovir, Famotidin, Fluticason, Naloxon, Norbuprenorphin, Omeprazol oder Rosuvastatin.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Bictegravir oder Tenofoviralfenamid bei Schwangeren vor. Weitreichende

Erfahrungen an schwangeren Frauen (mehr als 1.000 Schwangerschaftsausgänge mit Exposition) deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität in Verbindung mit Emtricitabin hin.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen von Emtricitabin in Bezug auf Fertilitätsparameter, Schwangerschaft, fetale Entwicklung, Entbindung oder postnatale Entwicklung. Tierexperimentelle Studien mit Bictegravir und Tenofoviralfenamid, getrennt voneinander verabreicht, ergaben keine Hinweise auf gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf Fertilitätsparameter, Schwangerschaft oder fetale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3).

Biktarvy sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko für das ungeborene Kind rechtfertigt.

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Bictegravir oder Tenofoviralfenamid in die Muttermilch übergehen. Emtricitabin geht in die Muttermilch über. In tierexperimentellen Studien wurde Bictegravir im Plasma von gesäugten Rattenjungern nachgewiesen, was wahrscheinlich auf vorhandenes Bictegravir in der Milch zurückzuführen ist; es wurden keine Auswirkungen bei den Rattenjungern beobachtet. In tierexperimentellen Studien wurde gezeigt, dass Tenofovir in die Muttermilch übergeht.

Es gibt keine ausreichenden Informationen über die Auswirkungen der Wirkstoffe von Biktarvy auf Neugeborene/Kleinkinder, deshalb sollte Biktarvy in der Stillzeit nicht angewendet werden.

Um eine Übertragung von HIV auf das Kind zu vermeiden, wird empfohlen, dass HIV-infizierte Frauen ihre Kleinkinder auf keinen Fall stillen.

### Fertilität

Es liegen keine Daten über die Auswirkung von Biktarvy auf die Fertilität beim Menschen vor. Tierstudien haben keine Auswirkungen von Bictegravir, Emtricitabin oder Tenofoviralfenamid auf das Paarungsverhalten und die Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

## **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Die Patienten sollten darüber informiert werden, dass im Zusammenhang mit der Anwendung der Wirkstoffe von Biktarvy über Schwindelgefühl berichtet wurde (siehe Abschnitt 4.8).

## **4.8 Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung zum Sicherheitsprofil

Die Beurteilung der Nebenwirkungen beruht auf den Sicherheitsdaten aller Phase-2- und 3-Studien zu Biktarvy. In klinischen Studien, in denen nicht-vorbehandelte Patienten Biktarvy über einen Zeitraum von 48 Wochen erhielten, waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen Kopfschmerzen (5 %), Diarrhoe (5 %) und Übelkeit (4 %).

### Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

In Tabelle 2 sind die Nebenwirkungen nach Systemorganklasse und Häufigkeit geordnet aufgeführt. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) und gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ).

**Tabelle 2: Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen<sup>1</sup>**

Häufigkeit	Nebenwirkung
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	
Gelegentlich:	Anämie <sup>2</sup>
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	
Häufig:	Depression, anormale Träume
Gelegentlich:	Suizidales Verhalten, Angst, Schlafstörungen
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	
Häufig:	Kopfschmerzen, Schwindelgefühl
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	
Häufig:	Diarrhoe, Übelkeit
Gelegentlich:	Erbrechen, Bauchschmerzen, Dyspepsie, Flatulenz
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>	
Gelegentlich:	Hyperbilirubinämie
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	
Gelegentlich:	Angioödem <sup>2,3</sup> , Ausschlag, Pruritus
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>	
Gelegentlich:	Arthralgie <sup>3</sup>
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	
Häufig:	Müdigkeit

<sup>1</sup> Mit Ausnahme von Angioödem und Anämie (siehe Fußnote 2) wurden alle Nebenwirkungen in klinischen Studien identifiziert, in denen Arzneimittel angewendet wurden, die Emtricitabin + Tenofoviralfenamid enthielten. Die Angaben zu Häufigkeiten stammen aus Phase-3-Studien zu Biktarvy an nicht-vorbehandelten Patienten über 48 Wochen (GS-US-380-1489 und GS-US-380-1490).

<sup>2</sup> Diese Nebenwirkung wurde nicht in den klinischen Studien mit Arzneimitteln, die Emtricitabin + Tenofoviralfenamid enthielten, beobachtet, aber im Rahmen von klinischen Studien oder Erkenntnissen seit der Markteinführung für Emtricitabin gemeldet, bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln.

<sup>3</sup> Diese Nebenwirkung wurde im Rahmen der Überwachung nach der Markteinführung für Emtricitabin gemeldet, wurde jedoch nicht in randomisierten, kontrollierten klinischen Studien, in denen Emtricitabin bei HIV-infizierten Erwachsenen oder Kindern untersucht wurde, beobachtet. Die Häufigkeitskategorie „Gelegentlich“ ist eine Schätzung anhand von statistischen Berechnungen, die auf der Gesamtzahl der Patienten basieren, die in diesen klinischen Studien mit Emtricitabin behandelt wurden (n = 1.563).

## Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

### *Metabolische Parameter*

Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglukosewerte auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

### *Immun-Reaktivierungs-Syndrom*

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer ART eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow) vor, allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können mehrere Monate nach Einleitung der Behandlung auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

### *Osteonekrose*

Fälle von Osteonekrose wurden insbesondere bei Patienten mit allgemein bekannten Risikofaktoren, fortgeschrittener HIV-Erkrankung oder Langzeitanwendung einer ART berichtet. Die Häufigkeit des Auftretens ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 4.4).

### *Veränderungen der Serumkreatininkonzentration*

Bictegravir zeigte eine Erhöhung der Serumkreatininkonzentration aufgrund der Hemmung der tubulären Sekretion von Kreatinin, allerdings werden diese Veränderungen nicht als klinisch relevant betrachtet, da sie keine Veränderung der glomerulären Filtrationsrate widerspiegeln. Die Anstiege der Serumkreatininkonzentration traten in Woche 4 der Behandlung auf und blieben bis Woche 48 stabil. In den Studien GS-US-380-1489 und GS-US-380-1490 lag der mittlere (Q1, Q3) Anstieg der Serumkreatininkonzentration bei 0,10 (0,03; 0,17) mg/dl; 0,11 (0,03; 0,18) mg/dl und 0,11 (0,04; 0,19) mg/dl vom Ausgangswert bis Woche 48 in den Gruppen Biktarvy,

Abacavir/Dolutegravir/Lamivudin bzw. Dolutegravir + Emtricitabin/Tenofoviralafenamid. In den klinischen Studien mit Biktarvy kam es bis Woche 48 nicht zu Abbrüchen aufgrund von renalen unerwünschten Ereignissen.

#### *Veränderungen des Bilirubinwerts*

In den Studien GS-US-380-1489 und GS-US-380-1490 wurden unter Biktarvy zu Woche 48 bei 12 % der nicht-vorbehandelten Patienten Anstiege des Gesamtbilirubins beobachtet. Die Anstiege waren meist von Grad 1 (9 %) und Grad 2 (3 %) (1,0 bis 2,5 x obere Normgrenze [ULN]) und standen nicht mit hepatischen Nebenwirkungen oder anderen auf die Leber bezogenen Laboranomalien in Verbindung. In den klinischen Studien mit Biktarvy kam es bis Woche 48 nicht zu Abbrüchen aufgrund von hepatischen unerwünschten Ereignissen.

#### Sonstige besondere Patientengruppen

##### *Patienten mit Hepatitis-B-Koinfektion*

Das Sicherheitsprofil von Biktarvy war bei 16 HIV-/HBV-koinfizierten Erwachsenen, die Biktarvy erhielten (8 nicht-vorbehandelte Erwachsene in der Studie GS-US-380-1490; 8 virologisch supprimierte Erwachsene in der Studie GS-US-380-1878), vergleichbar mit dem bei Patienten mit HIV-1-Monoinfektion (siehe Abschnitt 5.1).

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Im Falle einer Überdosierung ist der Patient auf Anzeichen einer Toxizität (siehe Abschnitt 4.8) zu beobachten. Die Behandlung im Fall einer Überdosis Biktarvy umfasst allgemeine unterstützende Maßnahmen einschließlich der Überwachung der Vitalparameter sowie die Beobachtung des klinischen Zustands des Patienten.

Es gibt kein spezifisches Antidot bei einer Überdosierung mit Biktarvy. Da Bictegravir hochgradig an Plasmaproteine gebunden ist, ist es unwahrscheinlich, dass es durch Hämodialyse oder Peritonealdialyse in deutlichem Maße eliminiert wird. Emtricitabin kann durch Hämodialyse eliminiert werden, wobei ungefähr 30 % der Emtricitabin-Dosis während einer 3-stündigen Dialyse entfernt werden, wenn mit dieser innerhalb von 1,5 Stunden nach der Einnahme von Emtricitabin begonnen wird. Tenofovir wird mit einem Extraktionskoeffizienten von rund 54 % wirksam durch Hämodialyse eliminiert. Es ist nicht bekannt, ob Emtricitabin oder Tenofovir durch Peritonealdialyse eliminiert werden können.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung; antivirale Mittel zur Behandlung von HIV-Infektionen, Kombinationen, ATC-Code: J05AR20

#### Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Bictegravir ist ein Integrase-Strangtransfer-Inhibitor (INSTI), der an das aktive Zentrum der Integrase bindet. Damit wird der Strangtransfer der retroviralen Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Integration, ein für den HIV-Replikationszyklus wesentlicher Schritt, blockiert. Bictegravir zeigt Wirkung gegen HIV-1 und HIV-2.

Bei Emtricitabin handelt es sich um einen nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NRTI) und ein Nukleosid-Analogon von 2'-Desoxycytidin. Emtricitabin wird durch zelluläre Enzyme zu Emtricitabin-Triphosphat phosphoryliert. Emtricitabin-Triphosphat hemmt die HIV-Replikation, indem es durch die Reverse Transkriptase (RT) des HIV in die virale DNA eingebaut wird, was zu einem DNA-Kettenabbruch führt. Emtricitabin zeigt Wirkung gegen HIV-1, HIV-2 sowie HBV.

Tenofoviralfenamid ist ein Nukleotid-Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NtRTI) und Phosphonamidat-Prodrug von Tenofovir (2'-Desoxyadenosinmonophosphat-Analogon). Tenofoviralfenamid dringt in die Zellen ein; aufgrund der durch Cathepsin A vermittelten Hydrolyse wird seine Stabilität im Plasma erhöht und es wird intrazellulär aktiviert, wodurch Tenofoviralfenamid zur Anreicherung von Tenofovir in mononukleären Zellen des peripheren Blutes (PBMC; *peripheral blood mononuclear cells*) (darunter Lymphozyten und andere HIV-Zielzellen) und Makrophagen effizienter als Tenofoviridisoproxilfumarat ist. Anschließend wird das intrazelluläre Tenofovir zum pharmakologisch aktiven Metaboliten Tenofovidiphosphat phosphoryliert. Tenofovidiphosphat hemmt die HIV-Replikation, indem es durch die RT des HIV in die virale DNA eingebaut wird, was zu einem DNA-Kettenabbruch führt. Tenofovir zeigt Wirkung gegen HIV-1, HIV-2 sowie HBV.

### Antivirale Aktivität *in vitro*

Die antivirale Wirkung von Bictegravir gegen Laborstämme und klinische Isolate von HIV-1 wurde an lymphoblastoiden Zelllinien, PBMC, primären Monozyten/Makrophagen und CD4-T-Lymphozyten beurteilt. Die Werte der mittleren effektiven Konzentration ( $EC_{50}$ ) für Bictegravir lagen im Bereich von  $< 0,05$  bis  $6,6$  nM. Die Protein-adjustierte  $EC_{95}$  von Bictegravir lag bei  $361$  nM ( $0,162$  Mikrogramm/ml) für das Wildtyp-HIV-1-Virus. In Zellkulturen zeigte Bictegravir antivirale Wirkung gegen die HIV-1-Gruppe (M, N, O) einschließlich der Subtypen A, B, C, D, E, F und G ( $EC_{50}$ -Werte lagen im Bereich von  $< 0,05$  bis  $1,71$  nM) und Aktivität gegen HIV-2 ( $EC_{50} = 1,1$  nM).

Die antivirale Wirkung von Emtricitabin gegen Laborstämme und klinische Isolate von HIV-1 wurde an lymphoblastoiden Zelllinien, an der MAGI-CCR5-Zelllinie und an PBMC beurteilt. Die  $EC_{50}$ -Werte für Emtricitabin lagen im Bereich von  $0,0013$  bis  $0,64$   $\mu$ M. In Zellkulturen zeigte Emtricitabin antivirale Aktivität gegen die HIV-1-Subtypen A, B, C, D, E, F und G ( $EC_{50}$ -Werte lagen im Bereich von  $0,007$  bis  $0,075$   $\mu$ M) und zeigte Aktivität gegen HIV-2 ( $EC_{50}$ -Werte lagen im Bereich von  $0,007$  bis  $1,5$   $\mu$ M).

Die antivirale Wirkung von Tenofoviralfenamid gegen Laborstämme und klinische Isolate von HIV-1 Subtyp B wurde an lymphoblastoiden Zelllinien, PBMC, primären Monozyten/Makrophagen und CD4-T-Lymphozyten beurteilt. Die  $EC_{50}$ -Werte für Tenofoviralfenamid lagen im Bereich von  $2,0$  bis  $14,7$  nM. In Zellkulturen zeigte Tenofoviralfenamid antivirale Aktivität gegen alle HIV-1-Gruppen (M, N, O) einschließlich der Subtypen A, B, C, D, E, F und G ( $EC_{50}$ -Werte lagen im Bereich von  $0,10$  bis  $12,0$  nM) sowie Aktivität gegen HIV-2 ( $EC_{50}$ -Werte lagen im Bereich von  $0,91$  bis  $2,63$  nM).

### Resistenz

#### *In vitro*

HIV-1-Isolate mit reduzierter Empfindlichkeit gegenüber Bictegravir wurden in Zellkulturen selektiert. In einer Selektion traten die Aminosäure-Substitutionen M50I und R263K auf und die phänotypische Empfindlichkeit gegenüber Bictegravir wurde für M50I, R263K und M50I+R263K jeweils um das 1,3-, 2,2- bzw. 2,9-Fache reduziert. In einer zweiten Selektion traten die Aminosäure-Substitutionen T66I und S153F auf und die phänotypische Empfindlichkeit gegenüber Bictegravir wurde für T66I, S153F und T66I+S153F um jeweils das 0,4-, 1,9- und 0,5-Fache verschoben.

In Zellkulturen wurden HIV-1-Isolate mit reduzierter Empfindlichkeit gegenüber Emtricitabin selektiert und wiesen M184V/I-Mutationen in der HIV-1-RT auf.



HIV-1-Isolate mit reduzierter Empfindlichkeit gegenüber Tenofoviralfenamid wiesen in Zellkulturselektionen eine K65R-Mutation in der HIV-1-RT auf; zusätzlich wurde vorübergehend eine K70E-Mutation in der HIV-1-RT festgestellt. HIV-1-Isolate mit der K65R-Mutation weisen eine geringfügig reduzierte Empfindlichkeit gegenüber Abacavir, Emtricitabin, Tenofovir und Lamivudin auf. *In-vitro*-Selektionsstudien zu Arzneimittelresistenzen mit Tenofoviralfenamid haben nach erweiterter Kultur keine hochgradige Resistenzentwicklung gezeigt.

Bei nicht-vorbehandelten (Studien GS-US-380-1489 und GS-US-380-1490) und virologisch supprimierten Patienten (Studien GS-US-380-1844 und GS-US-380-1878) konnten bei keinem Patienten unter Biktarvy therapiebedingte, HIV-1 assoziierte, genotypische oder phänotypische Resistenzen gegen Bictegravir, Emtricitabin oder Tenofoviralfenamid in der Population für die Resistenzanalyse nachgewiesen werden (n = 13 mit HIV-1-RNA  $\geq$  200 Kopien/ml zum Zeitpunkt des bestätigten virologischen Versagens, Woche 48, oder bei vorzeitiger Beendigung der Studienmedikation). Zum Zeitpunkt des Studieneintritts wiesen sechs nicht-vorbehandelte Patienten und ein virologisch supprimierter Patient, die Biktarvy erhielten, vorbestehende INSTI-Resistenz-assoziierte Mutationen auf (6 Patienten mit T97A und ein nicht-vorbehandelter Patient mit Q148H + G140S); alle hatten in Woche 48 eine HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml.

#### *Kreuzresistenz*

Die Bictegravir-Empfindlichkeit wurde gegenüber 64 INSTI-resistenten klinischen Isolaten getestet (20 mit Einfachsubstitutionen und 44 mit 2 oder mehr Substitutionen). Bei allen Isolaten mit Einfachmutation und Doppelmutation ohne Q148H/K/R und bei 10 der 24 Isolate mit Q148H/K/R sowie zusätzlichen INSTI-Resistenz-assoziierten Substitutionen war die Empfindlichkeit gegenüber Bictegravir  $\leq$  2,5-fach reduziert. Eine > 2,5-fach reduzierte Empfindlichkeit gegenüber Bictegravir wurde bei 14 von den 24 Isolaten nachgewiesen, die G140A/C/S- und Q148H/R/K-Substitutionen in der Intergrase enthielten. 9 von diesen 14 Isolaten wiesen zusätzliche Mutationen an L74M, T97A oder E138A/K auf. Darüber hinaus zeigten zielgerichtete Mutanten mit G118R und T97A+G118R eine 3,4- bzw. 2,8-fach reduzierte Empfindlichkeit gegen Bictegravir. Die Relevanz dieser *In-vitro*-Daten zu Kreuzresistenzen muss sich in der klinischen Praxis zeigen.

Bictegravir zeigte eine gleichwertige antivirale Wirkung gegen 5 NNRTI-resistente, 3 NRTI-resistente und 4 PI-resistente HIV-1 mutante Klone im Vergleich zu dem Wildtyp-Stamm.

Emtricitabin-resistente Viren mit der M184V/I-Substitution waren kreuzresistent gegenüber Lamivudin, blieben aber empfindlich gegenüber Didanosin, Stavudin, Tenofovir und Zidovudin.

Die K65R- und K70E-Mutationen führen zu reduzierter Empfindlichkeit gegenüber Abacavir, Didanosin, Lamivudin, Emtricitabin und Tenofovir, vermindern aber nicht die Empfindlichkeit gegenüber Zidovudin. Multinukleosid-resistentes HIV-1 mit einer T69S-Doppelinserionsmutation oder einem Q151M-Mutationskomplex einschließlich K65R zeigte eine reduzierte Empfindlichkeit gegenüber Tenofoviralfenamid.

#### Klinische Daten

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Biktarvy bei HIV-1-infizierten, nicht-vorbehandelten Erwachsenen basieren auf zwei randomisierten, doppelblinden, aktiv kontrollierten Studien, GS-US-380-1489 (n = 629) und GS-US-380-1490 (n = 645) über einen Zeitraum von 48 Wochen.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Biktarvy bei virologisch supprimierten HIV-1-infizierten Erwachsenen basieren auf einer randomisierten, doppelblinden, aktiv kontrollierten Studie, GS-US-380-1844 (n = 563) und einer randomisierten, aktiv kontrollierten, offenen Studie, GS-US-380-1878 (n = 577) über einen Zeitraum von 48 Wochen.

#### *HIV-1-infizierte, nicht-vorbehandelte Patienten*

In der Studie GS-US-380-1489 wurden die Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert, um entweder B/F/TAF (n = 314) oder Abacavir/Dolutegravir/Lamivudin (600/50/300 mg) (n = 315) einmal täglich zu erhalten. In der Studie GS-US-380-1490 wurden die Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert, um

entweder B/F/TAF (n = 320) oder Dolutegravir + Emtricitabin/Tenofoviralafenamid (50 + 200/25 mg) (n = 325) einmal täglich zu erhalten.

Das mittlere Alter in den Studien GS-US-380-1489 und GS-US-380-1490 betrug 35 Jahre (Spanne 18–77), 89 % waren männlich, 58 % waren weiß, 33 % waren farbig und 3 % waren asiatischer Abstammung. 24 % waren hispanischer/lateinamerikanischer Abstammung. Die Prävalenz der verschiedenen Subtypen war über alle drei Behandlungsgruppen vergleichbar, wobei Subtyp B in beiden Gruppen vorherrschend war; 11 % waren non-B-Subtypen. Der mittlere HIV-1-RNA-Ausgangswert im Plasma betrug 4,4 log<sub>10</sub> Kopien/ml (Spanne 1,3–6,6). Die mittlere CD4-Zellzahl zu Studienbeginn lag bei 460 Zellen/mm<sup>3</sup> (Spanne 0–1.636) und 11 % hatten eine CD4-Zellzahl von unter 200 Zellen/mm<sup>3</sup>. Achtzehn Prozent der Patienten hatten zu Studienbeginn eine Viruslast von über 100.000 Kopien/ml. In beiden Studien erfolgte die Stratifizierung der Patienten nach HIV-1-RNA zu Studienbeginn (weniger oder gleich 100.000 Kopien/ml, mehr als 100.000 Kopien/ml bis weniger oder gleich 400.000 Kopien/ml oder mehr als 400.000 Kopien/ml), nach CD4-Zahl (weniger als 50 Zellen/μl, 50-199 Zellen/μl oder mehr bzw. gleich 200 Zellen/μl) sowie nach Region (USA oder außerhalb der USA).

Die Behandlungsergebnisse der Studien GS-US-380-1489 und GS-US-380-1490 bis Woche 48 sind in Tabelle 3 dargestellt.

**Tabelle 3: Gepoolte virologische Ergebnisse der Studien GS-US-380-1489 und GS-US-380-1490 in Woche 48 bei nicht-vorbehandelten Patienten<sup>a</sup>**

	<b>B/F/TAF (n = 634)<sup>b</sup></b>	<b>ABC/DTG/3TC (n = 315)<sup>c</sup></b>	<b>DTG + F/TAF (n = 325)<sup>d</sup></b>
<b>HIV-1-RNA &lt; 50 Kopien/ml</b>	91 %	93 %	93 %
Unterschied zwischen Behandlungsgruppen (95 % KI) B/F/TAF vs. Vergleichspräparat	-	-2,1 % (-5,9 % bis 1,6 %)	-1,9 % (-5,6 % bis 1,8 %)
<b>HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/ml<sup>e</sup></b>	3 %	3 %	1 %
<b>Keine virologischen Daten im Woche-48-Fenster</b>	6 %	4 %	6 %
Studienmedikation wegen unerwünschter Ereignisse oder Tod abgesetzt <sup>f</sup>	< 1 %	1 %	1 %
Studienmedikation aus anderen Gründen abgesetzt und letzter verfügbarer HIV-1-RNA-Wert < 50 Kopien/ml <sup>g</sup>	4 %	3 %	4 %
Keine Daten aus dem Zeitfenster, aber weiter unter Studienmedikation	2 %	< 1 %	1 %
<b>Anteil (%) der Patienten mit HIV-1-RNA &lt; 50 Kopien/ml nach Untergruppen<sup>h</sup></b>			
Nach Viruslast zu Studienbeginn ≤ 100.000 Kopien/ml	92 %	94 %	93 %
> 100.000 Kopien/ml	87 %	90 %	94 %
Nach CD4-Zellzahl zu Studienbeginn < 200 Zellen/mm <sup>3</sup>	90 %	81 %	100 %
≥ 200 Zellen/mm <sup>3</sup>	91 %	94 %	92 %
<b>HIV-1-RNA &lt; 20 Kopien/ml</b>	85 %	87 %	87 %

ABC = Abacavir DTG = Dolutegravir 3TC = Lamivudin F/TAF = Emtricitabin/Tenofoviralafenamid

a Das Woche-48-Fenster reichte von Tag 295 bis Tag 378 (einschließlich).

b Gepoolt aus den Studien GS-US-380-1489 (n = 314) und GS-US-380-1490 (n = 320).

c Studie GS-US-380-1489

d Studie GS-US-380-1490

e Umfasst Patienten, die im Woche-48-Zeitfenster ≥ 50 Kopien/ml hatten oder wegen ausbleibender oder nachlassender Wirksamkeit vorzeitig ausschieden oder aus anderen Gründen als unerwünschten Ereignissen (UE), Tod oder ausbleibender/nachlassender Wirksamkeit ausschieden und zu diesem Zeitpunkt eine Viruslast von ≥ 50 Kopien/ml hatten.

f Umfasst Patienten, die wegen UE oder Tod irgendwann zwischen Tag 1 und dem Ende des Zeitfensters ausschieden, wenn dies dazu führte, dass für das jeweilige Zeitfenster keine virologischen Daten zur Behandlung vorlagen.

g Umfasst Patienten, die aus anderen Gründen als UE, Tod oder ausbleibender/nachlassender Wirksamkeit ausschieden, z. B. Einwilligung zurückgezogen, für Nachbeobachtung nicht verfügbar usw.

h Patienten, die im Woche-48-Zeitfenster  $\geq 50$  Kopien/ml hatten, einschließlich Patienten, die wegen ausbleibender oder nachlassender Wirksamkeit vorzeitig ausschieden ( $n = 0$ ) und Patienten, die aus anderen Gründen als UE, Tod oder ausbleibender/nachlassender Wirksamkeit ausschieden (B/F/TAF  $n = 12$ ; ABC/DTG/3TC  $n = 2$ ; DTG+F/TAF  $n = 3$ ) und zu diesem Zeitpunkt eine Viruslast von  $\geq 50$  Kopien/ml hatten.

B/F/TAF war hinsichtlich des Erreichens einer HIV-1-RNA  $< 50$  Kopien/ml in Woche 48 im Vergleich zu Abacavir/Dolutegravir/Lamivudin bzw.

Dolutegravir + Emtricitabin/Tenofoviralafenamid nicht unterlegen. Die Behandlungsergebnisse waren über die Subgruppen nach Alter, Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit, Ausgangs-Viruslast, CD4-Zellzahl zu Studienbeginn und Region ähnlich.

In den Studien GS-US-380-1489 und GS-US-380-1490 lag der mittlere Anstieg der CD4-Zahl in Woche 48 gegenüber Studienbeginn bei jeweils 207, 229 bzw. 201 Zellen/mm<sup>3</sup> in den gepoolten B/F/TAF-, den Abacavir/Dolutegravir/Lamivudin- bzw. den Dolutegravir + Emtricitabin/Tenofoviralafenamid-Gruppen.

#### *HIV-1-infizierte, virologisch supprimierte Patienten*

In Studie GS-US-380-1844 wurden die Wirksamkeit und Sicherheit einer Umstellung von einem Dolutegravir + Abacavir/Lamivudin- oder einem Abacavir/Dolutegravir/Lamivudin-Regime auf B/F/TAF in einer randomisierten, doppelblinden Studie an virologisch supprimierten (HIV-1-RNA  $< 50$  Kopien/ml) HIV-1-infizierten Erwachsenen untersucht ( $n = 563$ ). Die Patienten mussten auf ihrem Ausgangsregime für mindestens 3 Monate vor Studieneintritt stabil supprimiert sein (HIV-1-RNA  $< 50$  Kopien/ml). Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert, um zu Studienbeginn entweder auf B/F/TAF ( $n = 282$ ) umgestellt zu werden oder auf ihrem antiretroviralen Ausgangsregime ( $n = 281$ ) zu verbleiben. Das mittlere Alter der Patienten betrug 45 Jahre (Spanne 20-71), 89 % waren männlich, 73 % waren weiß und 22 % waren farbig. 17 % waren hispanischer/lateinamerikanischer Abstammung. Die Prävalenz der verschiedenen HIV-1-Subtypen war zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar, wobei Subtyp B in beiden Gruppen vorherrschend war; 5 % waren non-B-Subtypen. Die mittlere CD4-Zellzahl zu Studienbeginn lag bei 723 Zellen/mm<sup>3</sup> (Spanne 124–2.444).

In Studie GS-US-380-1878 wurden die Wirksamkeit und Sicherheit einer Umstellung von entweder Abacavir/Lamivudin oder Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat (200/300 mg) plus Atazanavir oder Darunavir (geboostert mit entweder Cobicistat oder Ritonavir) auf B/F/TAF in einer randomisierten offenen Studie an virologisch supprimierten HIV-1-infizierten Erwachsenen untersucht ( $n = 577$ ). Die Patienten mussten auf ihrem Ausgangsregime für mindestens 6 Monate stabil supprimiert sein und durften keine vorherige Behandlung mit einem INSTI erhalten haben. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert, um entweder auf B/F/TAF ( $n = 290$ ) umgestellt zu werden oder auf ihrem antiretroviralen Ausgangsregime ( $n = 287$ ) zu verbleiben. Das mittlere Alter der Patienten betrug 46 Jahre (Spanne 20–79), 83 % waren männlich, 66 % waren weiß und 26 % waren farbig. 19 % waren hispanischer/lateinamerikanischer Abstammung. Die mittlere CD4-Zellzahl zu Studienbeginn lag bei 663 Zellen/mm<sup>3</sup> (Spanne 62–2.582). Die Prävalenz der verschiedenen Subtypen war über die Behandlungsgruppen vergleichbar, wobei Subtyp B in beiden Gruppen vorherrschend war; 11 % waren non-B-Subtypen. Die Stratifizierung der Patienten erfolgte nach ihrem vorherigen Behandlungsregime. Zum Zeitpunkt des Screenings erhielten 15 % der Patienten Abacavir/Lamivudin plus Atazanavir oder Darunavir (geboostert mit entweder Cobicistat oder Ritonavir) und 85 % erhielten Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat plus Atazanavir oder Darunavir (geboostert mit entweder Cobicistat oder Ritonavir).

Die Behandlungsergebnisse der Studien GS-US-380-1844 und GS-US-380-1878 bis Woche 48 sind in Tabelle 4 dargestellt.

**Tabelle 4: Virologische Ergebnisse der Studien GS-US-380-1844 und GS-US-380-1878 in Woche 48<sup>a</sup>**

	Studie GS-US-380-1844		Studie GS-US-380-1878	
	B/F/TAF (n = 282)	ABC/DTG/3TC (n = 281)	B/F/TAF (n = 290)	ATV- oder DRV-basiertes Regime zu Studienbeginn (n = 287)
<b>HIV-1-RNA &lt; 50 Kopien/ml</b>	94 %	95 %	92 %	89 %
Unterschied zwischen Behandlungsgruppen (95 % KI)	-1,4 % (-5,5 % bis 2,6 %)		3,2 % (-1,6 % bis 8,2 %)	
<b>HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/ml<sup>b</sup></b>	1 %	< 1 %	2 %	2 %
Unterschied zwischen Behandlungsgruppen (95 % KI)	0,7 % (-1,0 % bis 2,8 %)		0,0 % (-2,5 % bis 2,5 %)	
<b>Keine virologischen Daten im Woche-48-Fenster</b>	5 %	5 %	6 %	9 %
Studienmedikation wegen UE oder Tod abgesetzt, und letzter verfügbarer HIV-1-RNA-Wert < 50 Kopien/ml	2 %	1 %	1 %	1 %
Studienmedikation aus anderen Gründen abgesetzt, und letzter verfügbarer HIV-1-RNA-Wert < 50 Kopien/ml <sup>c</sup>	2 %	3 %	3 %	7 %
Keine Daten aus dem Zeitfenster, aber weiter unter Studienmedikation	2 %	1 %	2 %	2 %

ABC = Abacavir    ATV = Atazanavir    DRV = Darunavir    DTG = Dolutegravir    3TC = Lamivudin

a Das Woche-48-Fenster reichte von Tag 295 bis Tag 378 (einschließlich).

b Umfasst Patienten, die im Woche-48-Zeitfenster ≥ 50 Kopien/ml hatten oder wegen ausbleibender oder nachlassender Wirksamkeit vorzeitig ausschieden oder aus anderen Gründen als ausbleibender/nachlassender Wirksamkeit ausschieden und zu diesem Zeitpunkt eine Viruslast von ≥ 50 Kopien/ml hatten.

c Umfasst Patienten, die aus anderen Gründen als UE, Tod oder ausbleibender/nachlassender Wirksamkeit ausschieden, z. B. Einwilligung zurückgezogen, für Nachbeobachtung nicht verfügbar usw.

B/F/TAF war dem Kontrollregime in beiden Studien nicht unterlegen. Die Ergebnisse zwischen den Behandlungsgruppen waren über die Subgruppen nach Alter, Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit und Region ähnlich.

In Studie GS-US-380-1844 lag die mittlere Veränderung der CD4-Zellzahl in Woche 48 gegenüber Studienbeginn bei -31 Zellen/mm<sup>3</sup> bei Patienten, die auf B/F/TAF umgestellt wurden, und bei 4 Zellen/mm<sup>3</sup> bei Patienten, die auf Abacavir/Dolutegravir/Lamivudin blieben. In Studie GS-US-380-1878 lag die mittlere Veränderung der CD4-Zellzahl in Woche 48 gegenüber Studienbeginn bei 25 Zellen/mm<sup>3</sup> bei Patienten, die auf B/F/TAF umgestellt wurden, und bei 0 Zellen/mm<sup>3</sup> bei Patienten, die auf ihrem Ausgangsregime blieben.

#### *Patienten mit HIV- und HBV-Koinfektion*

Die Anzahl der Patienten mit HIV-/HBV-Koinfektion, die mit B/F/TAF behandelt wurden, ist begrenzt. In Studie GS-US-380-1490 zeigten 7 von 8 Patienten mit HIV-/HBV-Koinfektion zu Studienbeginn, die auf B/F/TAF randomisiert wurden, zu Woche 48 eine HBV-Suppression (HBV-DNA < 29 I.E./ml) und eine HIV-1-RNA von < 50 Kopien/ml. Für einen Patienten lagen zu Woche 48 keine Daten zur HBV-DNA vor.

In Studie GS-US-380-1878 konnten 100 % (8/8) der Patienten mit HIV-/HBV-Koinfektion zu Studienbeginn im B/F/TAF-Arm eine HBV-DNA von < 29 I.E./ml (fehlend = nicht in die Analyse eingeschlossen) und eine HIV-RNA von < 50 Kopien/ml bis Woche 48 aufrechterhalten.

## Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für B/F/TAF eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung der HIV-1-Infektion beim Menschen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

Bictegravir wird nach oraler Anwendung resorbiert, wobei die Spitzen-Plasmaspiegel 2,0 - 4,0 Stunden nach der Anwendung von B/F/TAF gemessen werden. Im Vergleich zur Einnahme im Nüchternzustand führte die Gabe von B/F/TAF mit einer mäßig fettreichen Mahlzeit (~600 kcal, 27 % Fett) oder einer sehr fettreichen Mahlzeit (~800 kcal, 50 % Fett) zu einem Anstieg der Bictegravir AUC (24 %). Diese geringfügige Veränderung wird nicht als klinisch bedeutsam betrachtet und B/F/TAF kann mit oder ohne Nahrung angewendet werden.

Nach Einnahme von B/F/TAF mit oder ohne Nahrung waren die mittleren (CV %) pharmakokinetischen Parameter nach Mehrfachdosierung von Bictegravir bei HIV-1-infizierten Erwachsenen wie folgt:  $C_{max} = 6,15 \mu\text{g/ml}$  (22,9 %),  $AUC_{tau} = 102 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  (26,9 %) und  $C_{trough} = 2,61 \mu\text{g/ml}$  (35,2 %).

Emtricitabin wird nach oraler Anwendung rasch und umfangreich resorbiert. Die Spitzen-Plasmaspiegel werden 1,5 bis 2,0 Stunden nach der Einnahme von B/F/TAF gemessen. Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit von Emtricitabin 200 mg Hartkapseln betrug 93 %. Die systemische Exposition von Emtricitabin war unbeeinflusst, wenn Emtricitabin zusammen mit Nahrung eingenommen wurde, B/F/TAF kann mit oder ohne Nahrung angewendet werden.

Nach Einnahme von B/F/TAF mit oder ohne Nahrung waren die mittleren (CV %) pharmakokinetischen Parameter nach Mehrfachdosierung von Emtricitabin bei HIV-1-infizierten Erwachsenen wie folgt:  $C_{max} = 2,13 \mu\text{g/ml}$  (34,7 %),  $AUC_{tau} = 12,3 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  (29,2 %) und  $C_{trough} = 0,096 \mu\text{g/ml}$  (37,4 %).

Tenofoviralfenamid wird nach oraler Anwendung rasch resorbiert. Die Spitzen-Plasmaspiegel werden 0,5 bis 2,0 Stunden nach der Anwendung von B/F/TAF gemessen. Im Vergleich zur Einnahme im Nüchternzustand führte die Gabe von Tenofoviralfenamid mit einer mäßig fettreichen Mahlzeit (~600 kcal, 27 % Fett) bzw. einer sehr fettreichen Mahlzeit (~800 kcal, 50 % Fett) zu einem Anstieg der  $AUC_{last}$  um 48 % bzw. 63 %. Diese geringfügigen Veränderungen werden nicht als klinisch bedeutsam betrachtet und B/F/TAF kann mit oder ohne Nahrung angewendet werden.

Nach Einnahme von B/F/TAF mit oder ohne Nahrung waren die mittleren (CV %) pharmakokinetischen Parameter nach Mehrfachdosierung von Tenofoviralfenamid bei HIV-1-infizierten Erwachsenen wie folgt:  $C_{max} = 0,121 \mu\text{g/ml}$  (15,4 %) und  $AUC_{tau} = 0,142 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  (17,3 %).

### Verteilung

Die Bindung von Bictegravir an humane Plasmaproteine lag bei > 99 % *in vitro* (freie Fraktion ~0,25 %). Das Verhältnis der Bictegravir-Konzentrationen in humanem Blut und Plasma lag bei 0,64 *in vitro*.

Die Bindung von Emtricitabin an humane Plasmaproteine lag im Konzentrationsbereich von 0,02 bis 200  $\mu\text{g/ml}$  *in vitro* konzentrationsunabhängig bei < 4 %. Mit Erreichen des Spitzen-Plasmaspiegels betrug das mittlere Verhältnis der Wirkstoffkonzentrationen in Plasma und Blut ~1,0 und in Sperma und Plasma ~4,0.

Die Bindung von Tenofovir an humane Plasmaproteine beträgt *in vitro* weniger als 0,7 % und ist im Bereich von 0,01–25 µg/ml unabhängig von der Konzentration. *Ex vivo* betrug die Bindung von Tenofoviralafenamid an humane Plasmaproteine in Proben, die in klinischen Studien gesammelt wurden, rund 80 %.

### Biotransformation

Die Metabolisierung ist der wichtigste Eliminationsweg für Bictegravir beim Menschen. *In vitro*-Phänotyp-Studien haben gezeigt, dass Bictegravir primär durch CYP3A und UGT1A1 metabolisiert wird. Nach Anwendung einer oralen Einzeldosis von [<sup>14</sup>C]-Bictegravir enthielten die Fäzes ~60 % der Dosis als unveränderte Ausgangssubstanz, Desfluoro-Hydroxy-BIC-Cystein-Konjugat und andere geringfügig oxidative Metaboliten. Fünfunddreißig Prozent der Dosis wurden im Urin nachgewiesen und bestanden primär aus den Glucuroniden von Bictegravir und anderen geringfügig oxidativen Metaboliten und ihren Phase-II-Konjugaten. Die renale Ausscheidung von unveränderter Ausgangssubstanz war minimal.

Nach Anwendung von [<sup>14</sup>C]-Emtricitabin wurde die gesamte Emtricitabin-Dosis mit dem Urin (~86 %) und den Fäzes (~14 %) ausgeschieden. Dabei lagen 13 % der Dosis im Urin in Form dreier mutmaßlicher Metabolite vor. Die Biotransformation von Emtricitabin umfasst die Oxidation des Thiol-Anteils zu 3'-Sulfoxid-Diastereomeren (~9 % der Dosis) sowie die Konjugation mit Glucuronsäure zum 2'-O-Glucuronid (~4 % der Dosis). Darüber hinaus waren keine weiteren Metabolite zu identifizieren.

Die Metabolisierung ist ein wichtiger Eliminationsweg für Tenofoviralafenamid beim Menschen und macht > 80 % einer oralen Dosis aus. *In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass Tenofoviralafenamid durch Cathepsin A in PBMC (darunter Lymphozyten und andere HIV-Zielzellen) und Makrophagen sowie durch Carboxylesterase 1 in Hepatozyten zu Tenofovir (Hauptmetabolit) metabolisiert wird. *In vivo* wird Tenofoviralafenamid intrazellulär zu Tenofovir (Hauptmetabolit) hydrolysiert, welches zum aktiven Metaboliten Tenofovidiphosphat phosphoryliert wird. In klinischen Studien am Menschen führte eine orale Dosis von 25 mg Tenofoviralafenamid zu einer > 4-fach höheren Konzentration von Tenofovidiphosphat in PBMC sowie zu einer > 90 % geringeren Plasmakonzentration von Tenofovir als eine orale Dosis von 300 mg Tenofovidisoproxilfumarat.

### Elimination

Bictegravir wird primär über die Leber ausgeschieden. Die renale Exkretion von unverändertem Bictegravir ist ein Nebenabbaupfad (~1 % der Dosis). Die Plasmahalbwertszeit von Bictegravir liegt bei 17,3 Stunden.

Emtricitabin wird primär über die Nieren sowohl mittels glomerulärer Filtration als auch aktiver tubulärer Sekretion ausgeschieden. Die Plasmahalbwertszeit von Emtricitabin liegt bei etwa 10 Stunden.

Tenofoviralafenamid wird nach Verstoffwechslung zu Tenofovir eliminiert. Tenofoviralafenamid und Tenofovir haben eine mediane Plasmahalbwertszeit von 0,51 bzw. 32,37 Stunden. Die Elimination von Tenofovir aus dem Körper erfolgt über die Nieren sowohl mittels glomerulärer Filtration als auch durch aktive tubuläre Sekretion. Die renale Exkretion von unverändertem Tenofoviralafenamid ist ein Nebenabbaupfad; weniger als 1 % der Dosis wird mit dem Urin ausgeschieden.

### Linearität

Die Pharmakokinetik von Bictegravir-Mehrfachdosen ist im Dosisbereich von 25 mg bis 100 mg dosisproportional. Die Pharmakokinetik von Emtricitabin-Mehrfachdosen ist im Dosisbereich von 25 mg bis 200 mg dosisproportional. Die Tenofoviralafenamid-Expositionen sind im Dosisbereich von 8 mg bis 125 mg dosisproportional.

## Sonstige besondere Patientengruppen

### *Nierenfunktionsstörung*

Zwischen gesunden Probanden und Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte CrCl < 30 ml/min) wurden keine klinisch relevanten Unterschiede hinsichtlich der Pharmakokinetik von Bictegravir, Tenofovirafenamid oder Tenofovir festgestellt. Pharmakokinetische Daten zu Bictegravir oder Tenofovirafenamid bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 15 ml/min liegen nicht vor. Die mittlere systemische Exposition von Emtricitabin war bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCl < 30 ml/min) (33,7 µg•h/ml) höher als bei Probanden mit normaler Nierenfunktion (11,8 µg•h/ml).

### *Leberfunktionsstörung*

Bei Patienten mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung wurden keine klinisch relevanten Veränderungen hinsichtlich der Pharmakokinetik von Bictegravir festgestellt. Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Emtricitabin wurden bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung nicht geprüft, allerdings wird Emtricitabin nicht wesentlich durch Leberenzyme metabolisiert, sodass die Auswirkungen einer Leberfunktionsstörung begrenzt sein dürften. Klinisch bedeutsame Veränderungen der Pharmakokinetik von Tenofovirafenamid oder seines Metaboliten Tenofovir wurden bei Patienten mit leichter, mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung nicht beobachtet.

### *Alter, Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit*

Die Pharmakokinetik von Bictegravir, Emtricitabin und Tenofovir wurde bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) nicht vollständig untersucht. Populationsanalysen der gepoolten pharmakokinetischen Daten aus Studien an Erwachsenen haben keine klinisch relevanten Unterschiede aufgrund des Alters, Geschlechts oder der ethnischen Zugehörigkeit bezüglich der Bictegravir-, Emtricitabin- oder Tenofovirafenamid-Exposition ergeben.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Bictegravir zeigte in konventionellen Genotoxizitätstests keine mutagene oder klastogene Aktivität.

Bictegravir zeigte weder in einer 6-monatigen Studie an transgenen rasH2-Mäusen (in Dosen von bis zu 100 mg/kg/Tag bei Männchen und 300 mg/kg/Tag bei Weibchen, was Expositionen vom etwa 15-fachen [männlich] bzw. 23-fachen [weiblich] der Exposition des humantherapeutischen Dosisbereichs entspricht) noch in einer 2-jährigen Studie an Ratten (in Dosen bis zu 300 mg/kg/Tag, was Expositionen entspricht, die etwa 31-fach über der Exposition beim Menschen lagen) kanzerogenes Potenzial.

In Studien zu Bictegravir an Affen erwies sich die Leber als primäres Zielorgan für Toxizität. Hepatobiliäre Toxizität wurde in einer 39-wöchigen Studie mit Dosen von 1.000 mg/kg/Tag beschrieben, die zu Expositionen führten, die etwa dem 16-Fachen der Exposition beim Menschen in der für den Menschen empfohlenen Dosis entsprach; sie war nach einer Erholungsphase von 4 Wochen teilweise reversibel.

Tierstudien mit Bictegravir haben keine Hinweise auf Teratogenität oder Auswirkungen auf die Fortpflanzungsfunktion ergeben. Bei Jungtieren von Ratten und Kaninchen, die während der Trächtigkeit Bictegravir erhalten hatten, wurden keine toxikologisch signifikanten Auswirkungen auf die entwicklungsbezogenen Endpunkte beobachtet.

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, zum kanzerogenen Potenzial und zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten zu Emtricitabin keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Bei Mäusen und Ratten wurde für Emtricitabin ein geringes kanzerogenes Potenzial nachgewiesen.

In präklinischen Studien zu Tenofovirafenamid bei Ratten und Hunden erwiesen sich Knochen und Nieren als primäre Zielorgane für Toxizität. Knochentoxizität wurde in Form von verringerter

Knochenmineraldichte bei Ratten und Hunden festgestellt; die Tenofovir-Expositionen lagen hierbei mindestens um das 43-Fache höher als nach Anwendung von B/F/TAF zu erwarten ist. Bei einer Tenofovir-Exposition von ungefähr dem 14- bzw. 43-Fachen der erwarteten Expositionen nach einer Anwendung von B/F/TAF trat in Augen von Hunden eine minimale Infiltration von Histiozyten auf.

Tenofovir-Expositionen lagen hierbei mindestens um das 43-Fache höher als nach Anwendung von B/F/TAF zu erwarten ist. Bei einer Tenofovir-Exposition von ungefähr dem 14- bzw. 43-Fachen der erwarteten Expositionen nach einer Anwendung von B/F/TAF trat in Augen von Hunden eine minimale Infiltration von Histiozyten auf.

Tenofovir-Expositionen lagen hierbei mindestens um das 43-Fache höher als nach Anwendung von B/F/TAF zu erwarten ist. Bei einer Tenofovir-Exposition von ungefähr dem 14- bzw. 43-Fachen der erwarteten Expositionen nach einer Anwendung von B/F/TAF trat in Augen von Hunden eine minimale Infiltration von Histiozyten auf.

Tenofovir-Expositionen lagen hierbei mindestens um das 43-Fache höher als nach Anwendung von B/F/TAF zu erwarten ist. Bei einer Tenofovir-Exposition von ungefähr dem 14- bzw. 43-Fachen der erwarteten Expositionen nach einer Anwendung von B/F/TAF trat in Augen von Hunden eine minimale Infiltration von Histiozyten auf.

Tenofovir-Expositionen lagen hierbei mindestens um das 43-Fache höher als nach Anwendung von B/F/TAF zu erwarten ist. Bei einer Tenofovir-Exposition von ungefähr dem 14- bzw. 43-Fachen der erwarteten Expositionen nach einer Anwendung von B/F/TAF trat in Augen von Hunden eine minimale Infiltration von Histiozyten auf.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose  
Croscarmellose-Natrium  
Magnesiumstearat

#### Filmüberzug

Poly(vinylalkohol)  
Titandioxid (E171)  
Macrogol  
Talkum  
Eisen(III)-oxid (E172)  
Eisen(II,III)-oxid (E172)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Die Flasche fest verschlossen halten. Nicht verwenden, wenn die Versiegelung über der Flaschenöffnung defekt ist oder fehlt.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Weißer Flasche aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit kindergesichertem Schraubverschluss aus Polypropylen, mit induktionsaktivierter Aluminiumfolienauskleidung, die 30 Filmtabletten enthält. Jede Flasche enthält Silicagel-Trockenmittel und Polyester-Füllmaterial.

Die folgenden Packungsgrößen sind verfügbar: Umkartons mit 1 Flasche, die 30 Filmtabletten enthält, und Umkartons mit 90 (3 Flaschen mit je 30) Filmtabletten.



Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

#### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Gilead Sciences International Ltd.  
Cambridge  
CB21 6GT  
Vereinigtes Königreich

#### **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

#### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:

#### **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

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

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS  
ETIKETTIERUNG DER FLASCHE UND DES UMKARTONS**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg Filmtabletten  
Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Filmtablette enthält Bictegravir-Natrium, entsprechend 50 mg Bictegravir, 200 mg Emtricitabin und Tenofoviralfenamidfumarat, entsprechend 25 mg Tenofoviralfenamid.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

30 Filmtabletten

90 (3 Flaschen mit je 30) Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH  
AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. **Die Flasche fest verschlossen halten.**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Gilead Sciences Intl Ltd.  
Cambridge  
CB21 6GT  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/18/1289/001 30 Filmtabletten  
EU/1/18/1289/002 90 (3 Flaschen mit je 30) Filmtabletten

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Biktarvy [Nur auf der äußeren Umhüllung]

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal. [Nur auf der äußeren Umhüllung]

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC: {Nummer}  
SN: {Nummer}  
NN: {Nummer}  
[Nur auf der äußeren Umhüllung]

## **B. PACKUNGSBEILAGE**



## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

### **Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg Filmtabletten** Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist Biktarvy und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Biktarvy beachten?
3. Wie ist Biktarvy einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Biktarvy aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist Biktarvy und wofür wird es angewendet?**

Biktarvy enthält drei Wirkstoffe:

- **Bictegravir**, ein Wirkstoff gegen Retroviren aus der Gruppe der Integrase-Strangtransfer-Hemmer (INSTI)
- **Emtricitabin**, ein Wirkstoff gegen Retroviren aus der Gruppe der Nukleosid-Reverse-Transkriptase-Hemmer (NRTI)
- **Tenofoviralafenamid**, ein Wirkstoff gegen Retroviren aus der Gruppe der Nukleotid-Reverse-Transkriptase-Hemmer (NtRTI)

Biktarvy ist eine Einzeltablette zur Therapie der Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) bei Erwachsenen.

Biktarvy verringert die HIV-Menge in Ihrem Körper. Dadurch wird Ihr Immunsystem gestärkt und das Risiko für die Entwicklung von Erkrankungen, die mit der HIV-Infektion in Zusammenhang stehen, gesenkt.

#### **2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Biktarvy beachten?**

**Biktarvy darf nicht eingenommen werden,**

- **wenn Sie allergisch gegen Bictegravir, Emtricitabin, Tenofoviralafenamid** oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

- **wenn Sie derzeit eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:**
  - **Rifampicin** zur Behandlung einiger bakterieller Infektionen, wie etwa Tuberkulose
  - **Johanniskraut** (*Hypericum perforatum*), ein pflanzliches Mittel zur Behandlung von Depressionen und Angstzuständen, oder Präparate, die Johanniskraut enthalten.

→ Wenn einer dieser Punkte auf Sie zutrifft, **nehmen Sie Biktarvy nicht ein und informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt.**

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

**Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Biktarvy einnehmen,**

- **wenn Sie Leberprobleme haben oder früher einmal eine Lebererkrankung, einschließlich einer Hepatitis, hatten.** Patienten mit einer Lebererkrankung, einschließlich einer chronischen Hepatitis B oder C, die antiretroviral behandelt werden, weisen ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende und möglicherweise lebensbedrohliche Leberkomplikationen auf. Wenn Sie eine Hepatitis-B-Infektion haben, wird Ihr Arzt sorgfältig das bestmögliche Behandlungsregime für Sie auswählen.
  - **wenn Sie eine Hepatitis-B-Infektion haben.** Leberprobleme können sich verschlechtern, wenn Sie die Einnahme von Biktarvy abbrechen.
- Brechen Sie die Einnahme von Biktarvy nicht ab, wenn Sie Hepatitis B haben. Sprechen Sie erst mit Ihrem Arzt. Weitere Informationen hierzu finden Sie in Abschnitt 3, *Brechen Sie die Einnahme von Biktarvy nicht ab.*

### **Während der Einnahme von Biktarvy**

Sobald Sie mit der Einnahme von Biktarvy beginnen, achten Sie bitte auf folgende Anzeichen und Symptome:

- **Anzeichen für eine Entzündung oder Infektion**
- **Gelenkschmerzen, Gelenksteife oder Knochenprobleme**

→ **Wenn Sie eines dieser Symptome bemerken, informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt.** Weitere Informationen hierzu finden Sie in Abschnitt 4, *Welche Nebenwirkungen sind möglich?*

Es ist möglich, dass Langzeitanwender von Biktarvy in der Zukunft Nierenprobleme bekommen können.

Auch während der Einnahme dieses Arzneimittels **können Sie HIV auf andere übertragen**, obwohl das Risiko durch eine effektive antiretrovirale Therapie verringert ist. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die Vorsichtsmaßnahmen, die notwendig sind, um die Infizierung anderer Menschen zu verhindern. Dieses Arzneimittel heilt die HIV-Infektion nicht. Sie können während der Einnahme von Biktarvy weiterhin Infektionen oder andere HIV-assoziierte Erkrankungen bekommen.

### **Kinder und Jugendliche**

**Dieses Arzneimittel darf nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden.** Die Anwendung von Biktarvy bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wurde bisher nicht untersucht.

### **Einnahme von Biktarvy zusammen mit anderen Arzneimitteln**

**Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.** Bei Einnahme von Biktarvy mit anderen Arzneimitteln kann es zu Wechselwirkungen kommen. Dadurch kann sich die Menge an Biktarvy oder die der anderen Arzneimittel in Ihrem Blut verändern.

Möglicherweise wirken Ihre Arzneimittel dann nicht mehr richtig oder es kommt zu einer Verschlimmerung von Nebenwirkungen. In einigen Fällen wird Ihr Arzt möglicherweise die Dosis anpassen müssen oder Blutuntersuchungen durchführen.

**Arzneimittel, die niemals zusammen mit Biktarvy eingenommen werden dürfen:**

- **Rifampicin** zur Behandlung einiger bakterieller Infektionen, wie etwa Tuberkulose
- **Johanniskraut** (*Hypericum perforatum*), ein pflanzliches Mittel zur Behandlung von Depressionen und Angstzuständen, oder Präparate, die Johanniskraut enthalten.

→ Wenn Sie eines dieser Arzneimittel anwenden, **nehmen Sie Biktarvy nicht ein und informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt.**

**Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:**

- **Arzneimittel zur Behandlung von HIV und/oder Hepatitis B**, die einen der folgenden Wirkstoffe enthalten:
  - Adefovirdipivoxil, Atazanavir, Bictegravir, Emtricitabin, Lamivudin, Tenofoviralfenamid oder Tenofoviridisoproxil
- **Antibiotika zur Behandlung von bakteriellen Infektionen**, die einen der folgenden Wirkstoffe enthalten:
  - Azithromycin, Clarithromycin, Rifabutin oder Rifapentin
- **Antivirale Arzneimittel zur Behandlung von Hepatitis C**, die Boceprevir enthalten
- **Antikonvulsiva** zur Behandlung von Epilepsie, die die folgenden Wirkstoffe enthalten:
  - Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenobarbital oder Phenytoin
- **Immunsuppressiva** zur Unterdrückung der Reaktion des körpereigenen Immunsystems nach einer Transplantation, die Ciclosporin enthalten
- **Arzneimittel zur Behandlung von Geschwüren**, die Sucralfat enthalten
- **Arzneimittel zur Behandlung von Opioidabhängigkeit**, die Methadon enthalten.

→ **Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eines dieser Arzneimittel einnehmen.** Brechen Sie die Therapie nicht ab, ohne mit Ihrem Arzt gesprochen zu haben.

**Wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen, fragen Sie bitte einen Arzt oder Apotheker um Rat:**

- **Antazida** zur Behandlung von Magengeschwüren, Sodbrennen oder Säurereflux, die Aluminium- und/oder Magnesiumhydroxid enthalten
- **Mineralstoffe** oder **Vitamine**, die Magnesium oder Eisen enthalten

→ Wenn Sie eines dieser Arzneimittel einnehmen, fragen Sie **bitte vor der Einnahme von Biktarvy Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.**

**Antazida und Magnesium-Ergänzungsmittel:** Sie müssen Biktarvy mindestens 2 Stunden **vor** Antazida oder aluminium- und/oder magnesiumhaltigen Ergänzungsmitteln einnehmen. Alternativ können Sie Biktarvy mit Nahrung mindestens 2 Stunden **danach** einnehmen.

**Eisenhaltige Ergänzungsmittel:** Sie müssen Biktarvy mindestens 2 Stunden **vor** eisenhaltigen Ergänzungsmitteln einnehmen oder Sie können sie zusammen mit Nahrung einnehmen.

**Schwangerschaft und Stillzeit**

- Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Fragen Sie, wenn Sie schwanger sind, vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Wenn Sie Biktarvy während der Schwangerschaft eingenommen haben, kann Ihr Arzt Sie zu regelmäßigen Blutuntersuchungen und anderen diagnostischen Tests einbestellen, um die Entwicklung Ihres Kindes zu überwachen. Bei Kindern, deren Mütter während der Schwangerschaft Nukleosid-Reverse-Transkriptase-Hemmer (NRTIs) eingenommen haben, überwiegt der Nutzen durch den Schutz vor HIV das Risiko des Auftretens von Nebenwirkungen.

**Sie dürfen während der Behandlung mit Biktarvy nicht stillen.** Der Grund ist, dass einige der Wirkstoffe dieses Arzneimittels beim Menschen in die Muttermilch übertreten. Es wird außerdem empfohlen, nicht zu stillen, um eine Übertragung des Virus über die Muttermilch auf Ihr Kind zu vermeiden. Wenn Sie dennoch stillen möchten, sprechen Sie bitte zuerst mit Ihrem Arzt.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Biktarvy kann zu Schwindelgefühl führen. Falls während der Behandlung mit Biktarvy ein Schwindelgefühl auftritt, dürfen Sie kein Fahrzeug führen und keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen.

### **3. Wie ist Biktarvy einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

#### **Die empfohlene Dosis beträgt:**

**Erwachsene:** Eine Tablette einmal täglich unabhängig von einer Mahlzeit.

Zerkauen, zerkleinern oder teilen Sie die Tablette nicht.

#### **→ Wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen, fragen Sie bitte einen Arzt oder Apotheker um Rat:**

- **Antazida** zur Behandlung von Magengeschwüren, Sodbrennen oder Saurereflux, die Aluminium- und/oder Magnesiumhydroxid enthalten.
  - **Mineralstoffe** oder **Vitamine**, die Magnesium oder Eisen enthalten.
- **Siehe Abschnitt 2 für weitere Informationen** zur Anwendung dieser Arzneimittel mit Biktarvy.

#### **Wenn Sie eine größere Menge von Biktarvy eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie eine höhere als die empfohlene Dosis von Biktarvy eingenommen haben, besteht eventuell ein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen dieses Arzneimittels (siehe Abschnitt 4, *Welche Nebenwirkungen sind möglich?*).

Wenden Sie sich bitte unverzüglich an Ihren Arzt oder die nächste Notaufnahme zur Beratung. Nehmen Sie die Tablettenflasche mit, damit Sie einfach beschreiben können, was Sie eingenommen haben.

#### **Wenn Sie die Einnahme von Biktarvy vergessen haben**

Es ist wichtig, dass Sie keine Einnahme von Biktarvy auslassen.

Wenn Sie eine Einnahme vergessen haben, und

- **wenn Sie dies innerhalb von 18 Stunden** nach der gewohnten Einnahmezeit von Biktarvy **bemerken**, müssen Sie die Einnahme der Tablette so bald wie möglich nachholen. Die folgende Dosis nehmen Sie dann wie gewohnt zum üblichen Zeitpunkt ein.
- **wenn Sie dies erst später als 18 Stunden** nach der gewohnten Einnahmezeit von Biktarvy **bemerken**, holen Sie die versäumte Dosis nicht mehr nach. Warten Sie und nehmen Sie die nächste Dosis zur gewohnten Zeit ein.

**Wenn Sie sich** weniger als 1 Stunde nach der Einnahme von Biktarvy **übergeben haben**, nehmen Sie eine weitere Tablette ein. Wenn Sie sich mehr als 1 Stunde nach der Einnahme von Biktarvy übergeben haben, brauchen Sie bis zur Einnahme der nächsten Tablette zur gewohnten Zeit keine weitere Tablette einzunehmen.

#### **Brechen Sie die Einnahme von Biktarvy nicht ab**

##### **Brechen Sie die Einnahme von Biktarvy nicht ab, ohne mit Ihrem Arzt gesprochen zu haben.**

Wenn Sie die Einnahme von Biktarvy abbrechen, kann dies die Wirkung einer zukünftigen Behandlung erheblich beeinträchtigen. Falls die Behandlung mit Biktarvy aus irgendeinem Grund abgebrochen wurde, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie wieder mit der Einnahme der Biktarvy-Tabletten beginnen.

**Wenn Ihr Vorrat an Biktarvy zu Ende geht**, holen Sie sich bitte rechtzeitig Nachschub von Ihrem Arzt oder Apotheker. Dies ist äußerst wichtig, da sich das Virus schon vermehren kann, wenn das Arzneimittel auch nur für kurze Zeit abgesetzt wird, und die Erkrankung danach möglicherweise schwerer zu behandeln ist.

**Wenn Sie sowohl mit HIV als auch mit Hepatitis B infiziert sind**, ist es besonders wichtig, dass Sie Ihre Behandlung mit Biktarvy nicht ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt abbrechen. Möglicherweise müssen Sie noch mehrere Monate nach Behandlungsende Bluttests durchführen lassen. Bei einigen Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung oder Zirrhose wird eine Beendigung der Behandlung nicht empfohlen, da dies zu einer Verschlimmerung der Hepatitis führen kann, die lebensbedrohlich sein kann.

→ **Teilen Sie Ihrem Arzt bitte unverzüglich** alle neuen oder ungewöhnlichen Symptome mit, die Ihnen nach dem Absetzen der Behandlung auffallen, vor allem Symptome, die Sie mit Ihrer Hepatitis-B-Infektion in Zusammenhang bringen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

#### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

##### **Mögliche Nebenwirkungen: Benachrichtigen Sie sofort einen Arzt**

- **Alle Anzeichen für eine Entzündung oder Infektion.** Bei manchen Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion (AIDS) und vorbestehenden opportunistischen Infektionen (Infektionen, die nur bei Personen mit einem geschwächten Immunsystem auftreten) können bald nach Beginn der HIV-Behandlung Entzündungssymptome früherer Infektionen auftreten. Es wird angenommen, dass solche Symptome auftreten, weil sich das Immunsystem Ihres Körpers verbessert und sich gegen Infektionen zur Wehr setzt, die möglicherweise vorhanden sind, ohne Symptome zu verursachen.
- **Autoimmunerkrankungen**, bei denen das Immunsystem gesundes Körpergewebe angreift, können auch auftreten, nachdem Sie mit der Einnahme von Arzneimitteln gegen die HIV-Infektion begonnen haben. Autoimmunerkrankungen können mehrere Monate nach Behandlungsbeginn auftreten. Achten Sie auf mögliche Symptome einer Infektion oder andere Symptome, wie:
  - Muskelschwäche
  - ein von den Händen und Füßen ausgehendes und sich im Ober- und Unterkörper ausbreitendes Schwächegefühl

- Herzklopfen, Zittern oder Überaktivität

→ Wenn Sie eines dieser Symptome oder ein Anzeichen einer Entzündung oder einer Infektion bemerken, informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt.

### Häufige Nebenwirkungen

(können bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten)

- Depression
- anomale Träume
- Kopfschmerzen
- Schwindelgefühl
- Durchfall
- Übelkeit
- Müdigkeit

### Gelegentlich auftretende Nebenwirkungen

(können bei bis zu 1 von 100 Behandelten auftreten)

- niedrige Anzahl roter Blutkörperchen (*Anämie*)
- Erbrechen
- Bauchschmerzen
- Verdauungsprobleme, die nach den Mahlzeiten zu Beschwerden führen (*Dyspepsie*)
- Blähungen (*Flatulenz*)
- Schwellung von Gesicht, Lippen, Zunge oder Rachen (*Angioödem*)
- Juckreiz (*Pruritus*)
- Hautausschlag
- Gelenkschmerzen (*Arthralgie*)
- Suizidales Verhalten
- Angst
- Schlafstörungen

Blutuntersuchungen können außerdem folgende Befunde ergeben:

- Erhöhte Spiegel von Substanzen im Blut, die als Bilirubin und/oder Serumkreatinin bezeichnet werden

→ Wenn eine der Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt, informieren Sie Ihren Arzt.

### Weitere Nebenwirkungen, die während einer HIV-Therapie auftreten können

Die Häufigkeit der folgenden Nebenwirkungen ist nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

- **Knochenprobleme.** Bei einigen Patienten, die antiretrovirale Kombinationsarzneimittel wie Biktarvy einnehmen, kann sich eine Knochenerkrankung entwickeln, die als *Osteonekrose* (Absterben von Knochengewebe infolge unzureichender Blutversorgung des Knochens) bezeichnet wird. Zu den vielen Risikofaktoren für die Entwicklung dieser Erkrankung gehören möglicherweise: die Langzeitanwendung dieser Arzneimittelart, die Anwendung von Kortikosteroiden, Alkoholkonsum, ein sehr schwaches Immunsystem und Übergewicht. Anzeichen einer Osteonekrose sind:
  - Gelenksteife
  - Gelenkbeschwerden und -schmerzen (insbesondere in Hüfte, Knie und Schulter)
  - Bewegungsstörungen

→ Wenn Sie eines dieser Symptome bemerken, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

Während einer HIV-Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutfett- und Blutzuckerwerte auftreten. Dies hängt teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem

Lebensstil zusammen; bei den Blutfetten manchmal mit den HIV-Arzneimitteln selbst. Ihr Arzt wird Sie auf diese Veränderungen hin untersuchen.

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über **das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Biktarvy aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Flasche nach {Verwendbar bis} angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Die Flasche fest verschlossen halten. Nicht anwenden, wenn die Versiegelung über der Flaschenöffnung defekt ist oder fehlt.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Biktarvy enthält**

**Die Wirkstoffe sind:** Bictegravir, Emtricitabin und Tenofoviralfenamid. Jede Biktarvy-Tablette enthält Bictegravir-Natrium, entsprechend 50 mg Bictegravir, 200 mg Emtricitabin und Tenofoviralfenamidfumarat, entsprechend 25 mg Tenofoviralfenamid.

### **Die sonstigen Bestandteile sind:**

#### *Tablettenkern*

Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat

#### *Filmüberzug*

Poly(vinylalkohol), Titandioxid (E171), Macrogol, Talkum, Eisen(III)-oxid (E172), Eisen(II,III)-oxid (E172).

### **Wie Biktarvy aussieht und Inhalt der Packung**

Biktarvy-Filmtabletten sind purpurbraune kapselförmige Filmtabletten. Auf der einen Seite der Filmtablette ist „GSI“ aufgeprägt und auf der anderen Seite die Zahl „9883“. Biktarvy ist in Flaschen mit 30 Tabletten und in Packungen mit 3 Flaschen zu je 30 Tabletten erhältlich. Jede Flasche enthält ein Silicagel-Trockenmittel, das Ihre Tabletten schützt und in der Flasche verbleiben muss. Das Silicagel-Trockenmittel befindet sich in einem eigenen Beutel oder Behälter und darf nicht eingenommen werden.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**Pharmazeutischer Unternehmer**

Gilead Sciences International Ltd.  
Cambridge  
CB21 6GT  
Vereinigtes Königreich

**Hersteller**

Gilead Sciences Ireland UC  
IDA Business and Technology Park  
Carrigtohill  
County Cork  
Irland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Gilead Sciences International Ltd.  
Тел.: + 44 (0) 20 7136 8820

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

Gilead Sciences International Ltd.  
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

Gilead Sciences International Ltd.  
Tel.: + 44 (0) 20 7136 8820

**Malta**

Gilead Sciences International Ltd.  
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

**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 International Ltd.  
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820



**Ireland**

Gilead Sciences Ltd.  
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 (0) 02 439201

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenija**

Gilead Sciences International Ltd.  
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im <{MM.JJJJ}> <{Monat JJJJ}>.**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.