

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BIKTARVY® 50 mg/ 200 mg /25 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Her bir film kaplı tablet 50 mg biktegravire eşdeğer 52,45 mg biktegravir sodyum, 200 mg emtrisitabin ve 25 mg tenofovir alafenamide eşdeğer 28,04 mg tenofovir alafenamid fumarat içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddelerin tüm listesi için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU

Film kaplı tablet.

Bir yüzünde "GSI", diğer yüzünde "9883" damgası bulunan morumsu kahverengi, kapsül şekilli, film kaplı tablet. Her tablet yaklaşık 15 mm × 8 mm boyutlarındadır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

BIKTARVY yetişkinlerde ve en az 25 kg ağırlığında olan 6 yaş ve üzeri pediyatrik hastalarda, integras inhibitör sınıfına, emtrisitabine veya tenofovire karşı mevcut veya geçmişte viral direnç olduğuna dair kanıt bulunmayan insan immün yetmezlik virüsü 1 (HIV-1) enfeksiyonunun tedavisinde endikedir (bkz. bölüm 5.1).

4.2 Pozoloji ve uygulama yöntemi

Tedavi, HIV enfeksiyonunun tedavisinde deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalıdır.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler ve en az 25 kg ağırlığında olan 6 yaş ve üzeri pediyatrik hastalar

Günde bir kez bir tablet alınır.

Unutulan dozlar

Hasta bir BIKTARVY dozunu unutmuşsa ve dozun normalde alındığı saatten sonraki 18 saat içindeyse BIKTARVY'yi en kısa sürede almalı ve normal dozlam planına devam etmelidir. Hastanın BIKTARVY dozunu unutmasının üzerinden 18 saatten fazla zaman geçmişse hasta unutulan dozu almamalı ve normal dozlam planına devam etmelidir.

Hasta BIKTARVY'yi aldıktan sonraki 1 saat içinde kusarsa, başka bir tablet alınmalıdır. Hasta BIKTARVY'yi almasından 1 saatten daha uzun bir süre sonra kusarsa planlanan sonraki olağan doza kadar başka bir doz BIKTARVY alması gerekmez.

Uygulama şekli

Oral kullanım içindir.

BIKTARVY, günde bir kez oral yoldan aç karnına veya besinler ile birlikte alınabilir (bkz. bölüm 5.2).

Acı tadı sebebi ile film kaplı tabletler çiğnenmemeli veya ezilmemelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Karaciğer yetmezliği

Hafif (Child-Pugh Sınıf A) veya orta (Child-Pugh Sınıf B) şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda BIKTARVY için doz ayarlaması yapılması gerekmez. BIKTARVY şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh Sınıf C) olan hastalarda araştırılmamıştır, bu nedenle BIKTARVY'nin şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılması önerilmez (bkz. bölüm 4.4 ve 5.2).

Böbrek yetmezliği

Tahmini kreatinin klerensi (CrCl) ≥ 30 mL/dakika olan ağırlığı ≥ 35 kg olan hastalarda BIKTARVY doz ayarlamasına gerek duyulmaz.

Son evre böbrek hastalığı olan (tahmini kreatinin klerensi < 15 mL/dakika) ve kronik hemodiyalize giren yetişkin hastalarda BIKTARVY için doz ayarlaması gerekli değildir. Bununla birlikte, son evre böbrek hastalığı olan bu hastalarda BIKTARVY genel olarak kullanılmamalı ve ancak potansiyel faydalarının potansiyel risklerinden üstün olduğu düşünülürse kullanılmalıdır (bkz. bölümler 4.4 ve 5.2). Hemodiyaliz günlerinde, günlük BIKTARVY hemodiyaliz tedavisinin tamamlanmasından sonra alınmalıdır.

Tahmini kreatin klerensi ≥ 15 mL/dak ve < 30 mL/dak veya < 15 mL/dak olan ve kronik hemodiyaliz almayan hastalarda BIKTARVY'nin güvenliliği belirlenmediğinden, bu popülasyonlarda BIKTARVY başlanmasından kaçınılmalıdır (bkz. bölüm 5.2).

Böbrek yetmezliği olan ve ağırlığı < 35 kg olan hastalarda veya son evre böbrek hastalığı olan 18 yaşından küçük pediyatrik hastalarda doz önerisi yapmak için veri mevcut değildir.

Pediyatrik popülasyon

BIKTARVY'nin güvenlilik ve etkililik çalışmaları 6 yaşından küçük çocuklarda veya vücut ağırlığı 25 kg'nin altında olan çocuklarda çalışılmamıştır.

Geriatrik popülasyon

65 yaş ve üzeri hastalarda BIKTARVY dozunun ayarlanmasına gerek yoktur (bkz. bölüm 4.8 ve 5.2).

4.3 Kontrendikasyonları

Etkin maddelere veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

Rifampisin ve sarı kantaron (St John's wort, *Hypericum perforatum*, binbirdelik otu) ile birlikte kullanım (bkz. bölüm 4.5).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Antiretroviral tedavilerle yapılan etkili viral supresyonun cinsel temasla bulaşma riskini önemli ölçüde azalttığı kanıtlanmış olmasına rağmen, rezidüel bir risk gözardı edilemez. HIV'in bulaşmasını önlemek için ulusal kılavuzlara uygun önlemler alınmaya devam edilmelidir.

HIV ve hepatit B veya C virüsü ile koenfekte olan hastalar

Antiretroviral tedavi alan kronik hepatit B veya C hastaları, şiddetli ve potansiyel olarak ölümcül hepatik advers reaksiyonlar açısından yüksek risk altındadır.

HIV-1 ve hepatit C virüsü (HCV) ile koenfekte olan hastalarda BIKTARVY'ye ilişkin kısıtlı güvenlilik ve etkililik verisi bulunmaktadır.

BIKTARVY hepatit B virüsüne (HBV) karşı etkin olan tenofovir alafenamid içerir.

HIV ile birlikte HBV ko-enfeksiyonu olan hastalarda BIKTARVY tedavisinin sonlandırılması, şiddetli akut hepatit alevlenmelerine neden olabilir. HIV ile birlikte HBV ko-enfeksiyonu olan hastaların BIKTARVY tedavisi kesildikten sonra en azından birkaç ay süreyle hem klinik, hem de laboratuvar sonuçlarıyla yakından izlemi gereklidir.

Karaciğer hastalığı

Altta yatan önemli karaciğer bozuklukları bulunan hastalarda, BIKTARVY'nin güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir.

Kronik aktif hepatit dahil, karaciğer işlev bozukluğu bulunan hastalarda kombine antiretroviral tedavi (kART) ile karaciğer işlevlerinde anormallik görülme sıklığı artar ve bu hastaların standart uygulamayla izlenmeleri gerekir. Eğer bu tür hastalarda, karaciğer hastalığında kötüleşmeye dair bir kanıt var ise tedaviye ara verilmesi ya da tedavinin kesilmesi düşünülmelidir.

Vücut ağırlığı ve metabolik parametreler

Antiretroviral tedavi sırasında vücut ağırlığında, kan lipidleri ve kan şekeri düzeylerinde bir artış meydana gelebilir. Bu gibi değişiklikler kısmen hastalık kontrolü ve yaşam biçimine bağlı olabilir. Lipidlerdeki artışı tedavi ile ilişkilendiren bazı kanıtlar vardır ama kilo artışını tedavi ile ilişkilendiren güçlü kanıt bulunmamaktadır. Kan lipidleri ve glikozun izlenmesinde belirlenmiş HIV tedavi kılavuzlarına başvurulmaktadır. Lipid bozuklukları klinik olarak uygun şekilde tedavi edilmelidir.

In utero maruziyetin ardından mitokondriyal disfonksiyon

Nükleoz(t)id analoglar bir dereceye kadar mitokondriyal fonksiyonu etkileyebilir, bu etki en çok stavudin, didanozin ve zidovudin ile belirgindir. *In utero* ve/veya postnatal nükleozid analoglarına maruz kalan HIV negatif bebeklerde mitokondriyal disfonksiyon vakaları bildirilmiştir; bunlar büyük çoğunlukla zidovudin içeren rejimlerle uygulanan tedaviyi ilgilendirmektedir. Bildirilen başlıca advers reaksiyonlar hematolojik bozukluklar (anemi, nötropeni) ve metabolik bozukluklardır (hiperlaktatemi, hiperlipazemi). Bu olaylar genellikle geçici olmuştur. Seyrek olarak geç başlangıçlı bazı nörolojik bozukluklar (hipertoni, konvülsiyon, anormal davranış) rapor edilmiştir. Bu tür nörolojik bozuklukların geçici mi yoksa kalıcı mı olduğu henüz bilinmemektedir. Bu bulgular nükleoz(t)id analoglara *in utero* maruz kalan ve etiyolojisi bilinmeyen şiddetli klinik bulgular, özellikle nörolojik bulguları olan çocuklarda dikkate

alınmalıdır. Bu bulgular, HIV'in dikey geçişini önlemek için gebe kadınlarda antiretroviral tedavi kullanımıyla ilişkili geçerli, ulusal öneri kılavuzlarını etkilemez.

Laktik asidoz/steatozla birlikte şiddetli hepatomegali

BIKTARVY'nin bileşenleri, tenofovirin bir başka ön ilacı tenofovir DF (TDF) ve emtrisitabin dahil olmak üzere nükleozid analogların tek başına ya da diğer antiretrovirallerle kombinasyon halinde kullanımıyla ölümcül vakalar da dahil olmak üzere, laktik asidoz ve steatozla birlikte şiddetli hepatomegali, bildirilmiştir. Laktik asidozu veya belirgin hepatotoksisiteyi (belirgin transaminaz yükselmelerin eşlik etmediği hepatomegali ve steatozu içerebilir) düşündüren klinik veya laboratuvar bulguları geliştiren tüm hastalarda BIKTARVY ile tedaviye ara verilmelidir.

İmmün reaktivasyon sendromu

Şiddetli immün yetersizliği olan HIV ile enfekte hastalarda, kART'ın uygulamaya koyulması sırasında, asemptomatik veya rezidüel fırsatçı patojenlere karşı enflamatuvar bir reaksiyon gelişebilir ve ciddi klinik durumlara veya semptomların şiddetlenmesine neden olabilir. Tipik olarak, bu tip reaksiyonlar, kART başlandıktan sonraki ilk birkaç hafta veya ay içinde gözlenmiştir. Bunlarla ilgili örnekler sitomegalovirüs retinit, yaygın ve/veya fokal mikobakteriyel enfeksiyonlar ve *Pneumocystis jirovecii* pnömonisidir. Tüm enflamatuvar semptomlar değerlendirilmeli ve gerektiğinde tedaviye başlanmalıdır.

İmmün sistemin reaktivasyonu durumunda (Graves hastalığı ve otoimmün hepatit gibi) otoimmün hastalıkların oluşabildiği de bildirilmiştir; ancak otoimmün hastalıkların oluşma zamanı değişkendir ve tedaviye başlandıktan aylar sonra ortaya çıkabilmektedir.

Fırsatçı enfeksiyonlar

Hastalara BIKTARVY veya herhangi bir başka antiretroviral tedavinin HIV enfeksiyonunu iyileştirmediği ve kendilerinde hâlâ fırsatçı enfeksiyonlar ve HIV enfeksiyonunun diğer komplikasyonlarının gelişebileceği bildirilmelidir. Bu nedenle, hastalar, HIV ile ilgili hastalıkları bulunan hastaların tedavisi konusunda deneyimli hekimler tarafından yakın klinik gözetim altında tutulmalıdır.

Osteonekroz

Etiyolojinin birden çok faktöre bağlı olduğu (kortikosteroid kullanımı, alkol tüketimi, şiddetli immünosupresyon, yüksek vücut kütle indeksi dahil) bağlı olduğu düşünülse de, osteonekroz olguları özellikle ilerlemiş HIV hastalığı bulunan ve/veya kombine ART'ye uzun süreli maruz kalan hastalarda rapor edilmiştir. Hastalara eklemde sızı ve ağrı, eklemde sertlik veya hareket güçlüğü yaşamaları halinde tıbbi tavsiye almaları önerilmelidir.

Nefrotoksisite

Tenofovir alafenamid içeren ürünlerde, akut böbrek fonksiyonu bozukluğu ve proksimal renal tübülöpati de dahil olmak üzere, pazarlama sonrası böbrek yetmezliği olguları raporlanmıştır. Tenofovir alafenamid ile dozlam nedeniyle tenofovire düşük düzeylerde kronik maruziyet sonucu oluşan potansiyel nefrotoksisite riski göz ardı edilemez (bkz. bölüm 5.3).

BIKTARVY ile tedaviye başlanırken ya da başlamadan önce tüm hastalarda böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesi ve klinik olarak uygun oldukça da tedavi süresince izlenmesi

önerilir. Böbrek fonksiyonunda klinik yönden önemli belirgin azalma gelişen ya da proksimal renal tübülöpati kanıtı bulunan hastalarda BIKTARVY tedavisinin kesilmesi düşünülmelidir.

Son evre böbrek hastalığı olan ve kronik hemodiyalize giren hastalar

Son evre böbrek hastalığı olan (tahmini CrCl < 15 mL/dak) ve kronik hemodiyalize giren yetişkinlerde genel olarak BIKTARVY tedavisinden kaçınılmalıdır fakat potansiyel faydaları potansiyel risklerden daha fazla olursa kullanılabilir (bkz. bölüm 4.2). Son evre böbrek hastalığı olan (tahmini CrCl < 15 mL/dak) ve kronik hemodiyalize giren HIV-1 ile enfekte yetişkinlerde elvitegravir + kobisistat ile kombinasyon halinde sabit dozlu kombinasyon tablet olarak emtrisitabin + tenofovir alafenamidin (E/C/F/TAF) araştırıldığı bir çalışmada 96 haftaya kadar etkililik korunmuş fakat emtrisitabin maruziyeti böbrek fonksiyonu normal olan hastalara göre önemli derecede yüksek bulunmuştur. Etkililik, 10 hastanın 48 hafta için BIKTARVY'ye geçiş yaptığı, çalışmanın uzatma fazında da korunmuştur. Ek advers reaksiyonlar saptanmamış olsa da yüksek emtrisitabin maruziyetinin sonuçları halen belirsizdir (bkz. bölüm 4.8 ve 5.2)

Diğer tıbbi ürünler ve takviyeler ile birlikte uygulanması

BIKTARVY aç karnına magnezyum/alüminyum veya demir içeren antiasitler, oral yolla alınan ilaçlar veya takviyeler ile eşzamanlı olarak birlikte uygulanmamalıdır. BIKTARVY magnezyum ve/veya alüminyum içeren antiasitler, oral yolla alınan ilaçlar veya takviyelerden en az 2 saat önce veya yemekle birlikte 2 saat sonra uygulanmalıdır. BIKTARVY demir takviyelerinden en az 2 saat önce uygulanmalı veya yemekle birlikte istenilen herhangi bir zamanda alınmalıdır (bkz. bölüm 4.5).

Gebe hastalarda, polivalan katyon içeren antasitlerin, oral ilaçların veya takviyelerin birlikte uygulanması için dozaj ayarlamaları önerilir (bkz. bölüm 4.5).

Bazı ilaçların BIKTARVY ile birlikte uygulanması tavsiye edilmemektedir; atazanavir, karbamazepin, siklosporin (IV veya oral kullanım), okskarbazepin, fenobarbital, fenitoin, rifabutin, rifapentin veya sukralfat.

BIKTARVY diğer antiretroviral tıbbi ürünler ile birlikte uygulanmamalıdır.

Pediyatrik popülasyon

48 hafta boyunca tenofovir alafenamid içeren ürünler alan 6 yaş ve üzeri ila 12 yaş altı hastalarda omurganın ve baş hariç tüm vücudun (TBLH) kemik mineral yoğunluğunda (KMY \geq %4) azalma bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). KMY'deki değişikliklerin, kırık riski de dahil olmak üzere büyüyen kemik üzerindeki uzun vadeli etkileri belirsizdir. Tedavi sırasında uygun izleme karar vermek için multidisipliner bir yaklaşım önerilmektedir.

Yardımcı maddeler

Bu tıbbi ürün her tabletinde 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında “sodyum içermez”.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Etkileşim çalışmaları yalnızca yetişkinlerde gerçekleştirilmiştir.

BIKTARVY, tenofovir alafenamid, tenofovir disoproksil, lamivudin veya HBV enfeksiyonunun tedavisi için kullanılan adefovir dipivoksil içeren tıbbi ürünlerle eş zamanlı olarak uygulanmamalıdır.

Biktegravir

Biktegravir CYP3A ve UGT1A1'in bir substratıdır. Biktegravirin hem CYP3A hem de UGT1A1'i potent olarak indükleyen rifampisin veya sarı kantaron gibi tıbbi ürünlerle birlikte uygulanması biktegravirin plazma konsantrasyonlarını önemli ölçüde azaltabilir. Bu da BIKTARVY'nin terapötik etkisinin kaybolmasına ve direnç gelişmesine yol açabilir. Bu nedenle, birlikte uygulama kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). Biktegravirin atazanavir gibi hem CYP3A hem de UGT1A1'i potent olarak inhibe eden tıbbi ürünlerle birlikte uygulanması biktegravirin plazma konsantrasyonlarını önemli ölçüde artırabilir. Bu nedenle, birlikte uygulama önerilmez.

Biktegravir hem bir P-glikoprotein (P-gp), hem de bir meme kanseri direnç proteini (BCRP) substratıdır. Bu özelliğin klinik ilgisi belirlenmemiştir. Bu nedenle, biktegravir, P-gp'yi ve/veya BCRP'yi inhibe ettiği bilinen tıbbi ürünlerle (örneğin, makrolidler, siklosporin, verapamil, dronedaron, glekaprevir/pibrentasvir ile) kombine edildiğinde dikkatli olunmalıdır (ayrıca aşağıdaki tabloya da bakınız).

Biktegravir *in vitro* olarak organik katyon taşıyıcısı 2'yi (OCT2) ve çoklu ilaç ve toksin ekstrüzyon taşıyıcısı 1'i (MATE1) inhibe eder. BIKTARVY'nin OCT2 ve MATE1 substratı metforminle birlikte uygulanması metformin maruziyetinde klinik olarak anlamlı bir artışa neden olmamıştır. BIKTARVY, OCT2 ve MATE1 substratlarıyla birlikte uygulanabilir.

Biktegravir *in vivo* CYP inhibitörü veya indükleyicisi değildir.

Emtrisitabin

Emtrisitabinle *in vitro* ve klinik farmakokinetik ilaç-ilâç etkileşim çalışmaları, diğer ilaçlarla CYP-aracılı etkileşim potansiyelinin düşük olduğunu göstermiştir. Aktif tübüler sekresyon yoluyla elimine edilen diğer ilaçlarla birlikte uygulanması emtrisitabinin ve/veya eş zamanlı kullanılan ilaçların konsantrasyonlarını artırabilir. Böbrek işlevini azaltan ilaçlar, emtrisitabinin konsantrasyonlarını artırabilir.

Tenofovir alafenamid

Tenofovir alafenamid P-gp ve BCRP tarafından taşınır. BIKTARVY'nin P-gp ve BCRP aktivitesini güçlü bir şekilde etkileyen tıbbi ürünlerle birlikte uygulanması tenofovir alafenamid absorpsiyonunda değişimlere neden olabilir. P-gp aktivitesini indükleyen tıbbi ürünlerin (örneğin rifabutin, karbamazepin, fenobarbital) tenofovir alafenamid absorpsiyonunu azaltması beklenmektedir; bu durum tenofovir alafenamidin plazma konsantrasyonunda düşüşe yol açarak BIKTARVY'nin terapötik etkisinin yitirilmesine ve direnç gelişmesine neden olabilir. BIKTARVY'nin P-gp ve BCRP'yi inhibe eden tıbbi ürünlerle birlikte uygulanması, tenofovir alafenamidin absorpsiyonu ve plazma konsantrasyonunu arttırabilir.

Tenofovir alafenamid, *in vivo* CYP3A inhibitörü veya indükleyicisi değildir.

Diğer etkileşimler

BIKTARVY veya her bir bileşeni ile birlikte uygulanan tıbbi ürünler arasındaki etkileşimler aşağıdaki Tablo 1'de listelenmiştir (artış “↑”, azalma “↓” ve değişiklik olmaması “↔” işaretiyle gösterilmiştir; tüm Etki Yok Sınırları %70-%143'tür).

Tablo 1: BIKTARVY ile tekil bileşenleri veya diğer tıbbi ürünler arasındaki etkileşimler

Terapötik alanlara göre tıbbi ürün/olası etkileşim mekanizması	Tıbbi ürün düzeyleri üzerindeki etkiler. EAA, C _{maks} , C _{min} 'deki ortalama değişim yüzdesi	BIKTARVY ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
BİTKİSEL ÜRÜNLER		
Sarı kantaron (<i>Hypericum perforatum</i>) (CYP3A, UGT1A1 ve P-gp'nin indüksiyonu)	BIKTARVY'nin hiçbir bileşeniyle etkileşim araştırılmamıştır. Birlikte uygulama biktegravir ve tenofovir alafenamid plazma konsantrasyonlarını azaltabilir.	Sarı kantaron'un biktegravir etkin maddesi üzerindeki etkisinden dolayı BIKTARVY'nin sarı kantaronla birlikte uygulanması kontrendikedir.
ANTİ-ENFEKTİFLER		
Antimikobakteriyeller		
Rifampisin (günde bir kez 600 mg), Biktegravir ¹ (CYP3A, UGT1A1 ve P-gp'nin indüksiyonu)	Biktegravir: EAA: ↓ %75 C _{maks} : ↓ %28 Tenofovir alafenamid ile etkileşim araştırılmamıştır. Rifampisin'in birlikte uygulanması tenofovir alafenamid plazma konsantrasyonlarını azaltabilir.	Rifampisin'in BIKTARVY'nin biktegravir bileşeni üzerindeki etkisi nedeniyle birlikte uygulama kontrendikedir.
Rifabutin (günde bir kez 300 mg), Biktegravir ¹ (CYP3A ve P-gp'nin indüksiyonu)	Biktegravir: EAA: ↓ %38 C _{min} : ↓ %56 C _{maks} : ↓ %20 Tenofovir alafenamid ile etkileşim araştırılmamıştır. Rifabutinin birlikte uygulanması tenofovir alafenamid plazma konsantrasyonlarını azaltabilir.	Tenofovir alafenamidde beklenen düşüş sebebiyle birlikte uygulama önerilmez.
Rifapentin (CYP3A ve P-gp'nin indüksiyonu)	BIKTARVY'nin hiçbir bileşeniyle etkileşim araştırılmamıştır. Rifapentin'in birlikte uygulanması biktegravir ve tenofovir alafenamid plazma konsantrasyonlarını azaltabilir.	Birlikte uygulama önerilmez.

Terapötik alanlara göre tıbbi ürün/olası etkileşim mekanizması	Tıbbi ürün düzeyleri üzerindeki etkiler. EAA, C _{maks} , C _{min} 'deki ortalama değişim yüzdesi	BIKTARVY ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
HIV-1 antiviral ajanları		
Atazanavir (günde bir kez 300 mg), Kobisistat (günde bir kez 150 mg), Biktegravir ¹ (CYP3A, UGT1A1 ve P-gp/BCRP'nin inhibisyonu)	Biktegravir: EAA: ↑ %306 C _{maks} : ↔	Birlikte uygulama önerilmez.
Atazanavir (günde bir kez 400 mg), Biktegravir ² (CYP3A ve UGT1A1'in inhibisyonu)	Biktegravir: EAA: ↑ %315 C _{maks} : ↔	
Hepatit C virüsü antiviral ajanları		
Ledipasvir/Sofosbuvir (günde bir kez 90 mg/400 mg), Biktegravir/Emtrisitabin/Ten ofovir alafenamid ²	Biktegravir: EAA: ↔ C _{min} : ↔ C _{maks} : ↔ Emtrisitabin: EAA: ↔ C _{min} : ↔ C _{maks} : ↔ Tenofovir alafenamid: EAA: ↔ C _{maks} : ↔ Ledipasvir: EAA: ↔ C _{min} : ↔ C _{maks} : ↔ Sofosbuvir: EAA: ↔ C _{maks} : ↔ Sofosbuvir metaboliti GS-331007: EAA: ↔ C _{min} : ↔ C _{maks} : ↔	Birlikte uygulandığında doz ayarlaması gerekmez.

Terapötik alanlara göre tıbbi ürün/olası etkileşim mekanizması	Tıbbi ürün düzeyleri üzerindeki etkiler. EAA, C _{maks} , C _{min} 'deki ortalama değişim yüzdesi	BIKTARVY ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voksilaprevir (günde bir kez 400/100/100+100 mg ³), Biktegravir/Emtrisitabin/Tenofovir alafenamid (P-gp/BCRP'nin inhibisyonu)	Biktegravir: EAA: ↔ C _{min} : ↔ C _{maks} : ↔ Emtrisitabin: EAA: ↔ C _{min} : ↔ C _{maks} : ↔ Tenofovir alafenamid: EAA: ↑ %57 C _{maks} : ↑ %28 Sofosbuvir: EAA: ↔ C _{maks} : ↔ Sofosbuvir metaboliti GS-331007: EAA: ↔ C _{min} : ↔ C _{maks} : ↔ Velpatasvir: EAA: ↔ C _{min} : ↔ C _{maks} : ↔ Voksilaprevir: EAA: ↔ C _{min} : ↔ C _{maks} : ↔	Birlikte uygulandığında doz ayarlaması gerekmez.
Antifungaller		
Vorikonazol (günde iki defa 300 mg), Biktegravir ¹ (CYP3A'nın inhibisyonu)	Biktegravir: EAA: ↑ %61 C _{maks} : ↔	Birlikte uygulandığında doz ayarlaması gerekmez.
İtrakonazol Posakonazol (P-gp/BCRP'nin inhibisyonu)	BIKTARVY'nin hiçbir bileşeniyle etkileşim araştırılmamıştır. İtrakonazol veya posakonazolün birlikte uygulanması biktegravir plazma konsantrasyonlarını artırabilir.	

Terapötik alanlara göre tıbbi ürün/olası etkileşim mekanizması	Tıbbi ürün düzeyleri üzerindeki etkiler. EAA, C_{maks}, C_{min}'deki ortalama değişim yüzdesi	BIKTARVY ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
Makrolidler		
Azitromisin Klaritromisin (P-gp'nin inhibisyonu)	Etkileşim araştırılmamıştır. Azitromisinin veya klaritromisinin birlikte uygulanması, biktegravirin plazma konsantrasyonlarını yükseltebilir.	Bu tıbbi ürünlerin BIKTARVY'nin biktegravir bileşeni üzerindeki potansiyel etkisi nedeniyle dikkatli olunmalıdır.
ANTİKONVÜLSANLAR		
Karbamazepin (günde iki kez 100 mg'dan 300 mg'a titre edilmiştir), Emtrisitabin/Tenofovir alafenamid ⁴ (CYP3A, UGT1A1 ve P-gp'nin indüksiyonu)	Tenofovir alafenamid: EAA: ↓ %54 C _{maks} : ↓ %57 Biktegravir ile etkileşim araştırılmamıştır. Karbamazepinin birlikte uygulanması biktegravir plazma konsantrasyonlarını azaltabilir.	Birlikte uygulama önerilmez.
Okskarbazepin Fenobarbital Fenitoin (CYP3A, UGT1A1 ve P-gp'nin indüksiyonu)	BIKTARVY'nin hiçbir bileşeniyle etkileşim araştırılmamıştır. Okskarbazepin, fenobarbital veya fenitoinin birlikte uygulanması biktegravir ve tenofovir alafenamid plazma konsantrasyonlarını azaltabilir.	Birlikte uygulama önerilmez.

Terapötik alanlara göre tıbbi ürün/olası etkileşim mekanizması	Tıbbi ürün düzeyleri üzerindeki etkiler. EAA, C _{maks} , C _{min} 'deki ortalama değişim yüzdesi	BIKTARVY ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
ANTASİTLER, TAKVİYELER VE TAMPONLANMIŞ İLAÇLAR		
Magnezyum/alüminyum içeren antasit süspansiyonu (20 mL tek doz ⁵), Biktegravir (Polivalan katyonlarla şelasyon)	<p>Biktegravir (2 saat önce antasit süspansiyonu, aç karnına): EAA: ↓ %52 C_{maks}: ↓ %58</p> <p>Biktegravir (2 saat sonra antasit süspansiyonu, aç karnına): EAA: ↔ C_{maks}: ↔</p> <p>Biktegravir (eş zamanlı uygulama, aç karnına): EAA: ↓ %79 C_{maks}: ↓ %80</p> <p>Biktegravir (gıda ile birlikte eş zamanlı uygulama): EAA: ↓ %47 C_{maks}: ↓ %49</p>	<p><i>Gebe olmayan hastalar için:</i> Biktegravir maruziyetinde önemli derecede düşüş olması bekleneyeceğinden, BIKTARVY magnezyum ve/veya alüminyum içeren antiasit veya takviyelerle birlikte alınmamalıdır (bkz. bölüm 4.4).</p> <p>BIKTARVY magnezyum ve/veya alüminyum içeren antiasitler veya takviyelerden en az 2 saat önce veya yemekle birlikte 2 saat sonra uygulanmalıdır.</p> <p><i>Gebe olan hastalar için:</i> Aç veya tok karnına, BIKTARVY magnezyum ve/veya alüminyum içeren takviye veya antiasit alınmadan en az 2 saat önce veya alındıktan 6 saat sonra uygulanmalıdır.</p>
Ferröz fumarat (324 mg tek doz), Biktegravir (Polivalan katyonlarla şelasyon)	<p>Biktegravir (eş zamanlı uygulama, aç karnına): EAA: ↓ %63 C_{maks}: ↓ %71</p> <p>Biktegravir (yemekle birlikte eş zamanlı uygulama): EAA: ↔ C_{maks}: ↓ %25</p>	<p><i>Gebe olmayan hastalar için:</i> BIKTARVY demir içeren oral yolla alınan ilaçlar veya takviyelerden en az 2 saat önce uygulanmalı veya yemekle birlikte istenilen herhangi bir zamanda alınmalıdır.</p> <p><i>Gebe olan hastalar için:</i> BIKTARVY demir içeren takviye ya da oral yolla alınan ilaç alımından en az 2 saat önce veya alındıktan 6 saat sonra alınmalıdır. Alternatif olarak, BIKTARVY, demir içeren takviyeler veya oral yolla alınan ilaçlar ile istenilen herhangi bir zamanda yemekle birlikte alınabilir.</p>

Terapötik alanlara göre tıbbi ürün/olası etkileşim mekanizması	Tıbbi ürün düzeyleri üzerindeki etkiler. EAA, C_{maks}, C_{min}'deki ortalama değişim yüzdesi	BIKTARVY ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
Kalsiyum karbonat (1200 mg tek doz), Biktegravir (Polivalan katyonlarla şelasyon)	Biktegravir (eş zamanlı uygulama, aç karnına): EAA: ↓ %33 C _{maks} : ↓ %42 Biktegravir (gıda ile birlikte eş zamanlı uygulama): EAA: ↔ C _{maks} : ↔	<i>Gebe olmayan hastalar için:</i> BIKTARVY ve kalsiyum içeren oral yolla alınan ilaçlar veya takviyeler, aç veya tok karnına, birlikte alınabilir. <i>Gebe olan hastalar için:</i> BIKTARVY kalsiyum içeren takviye ya da oral yolla alınan ilaç alımından en az 2 saat önce veya alındıktan 6 saat sonra alınmalıdır. Alternatif olarak, BIKTARVY, demir içeren takviyeler veya oral yolla alınan ilaçlar ile istenilen herhangi bir zamanda yemekle birlikte alınabilir.
Sukralfat (Polivalan katyonlarla şelasyon)	BIKTARVY'nin hiçbir bileşeniyle etkileşim araştırılmamıştır. Birlikte uygulama biktegravir plazma konsantrasyonlarını azaltabilir.	Birlikte uygulama önerilmez.
ANTİDEPRESANLAR		
Sertralin (50 mg tek doz), Tenofovir alafenamid ⁶	Tenofovir alafenamid: EAA: ↔ C _{maks} : ↔ Sertralin: EAA: ↔ C _{maks} : ↔ Biktegravir ve emtrisitabinle bir etkileşim oluşması beklenmez.	Birlikte uygulandığında doz ayarlaması gerekmez.

Terapötik alanlara göre tıbbi ürün/olası etkileşim mekanizması	Tıbbi ürün düzeyleri üzerindeki etkiler. EAA, C _{maks} , C _{min} 'deki ortalama değişim yüzdesi	BIKTARVY ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
İMMUN SUPRESANLAR		
Siklosporin (IV veya oral kullanım) (P-gp'nin inhibisyonu)	BIKTARVY'nin hiçbir bileşeniyle etkileşim araştırılmamıştır. Siklosporinin birlikte uygulanmasının (IV veya oral kullanım), hem biktgravir hem de tenofovir alafenamidin plazma konsantrasyonlarını artırması beklenir.	Siklosporinin (IV veya oral kullanım) birlikte uygulanması önerilmez. Kombinasyona ihtiyaç duyuluyorsa, özellikle böbrek işlevi başta olmak üzere, klinik ve biyolojik izlem önerilir.
ORAL ANTİDİYABETİKLER		
Metformin (günde iki kez 500 mg), Biktegravir/Emtrisitabin/ Tenofovir alafenamid (OCT2/MATE1'in inhibisyonu)	Metformin: EAA: ↑ %39 C _{min} : ↑ %36 C _{maks} : ↔	Böbrek işlevleri normal olan hastalarda birlikte uygulamada doz ayarlaması gerekmez. Orta derece böbrek bozukluğu olan hastalarda laktik asidoz riskinin yüksek olması nedeniyle, bu hastalarda biktegravir ile metformin birlikte uygulanmaya başlarken yakından izleme düşünülmelidir. Gerekirse metformin doz ayarlaması düşünülmelidir.
ORAL KONTRASEPTİFLER		
Norgestimat (günde bir kez 0,180/0,215/0,250 mg)/ Etinilestradiol (günde bir kez 0,025 mg), Biktegravir ¹	Norelgestromin: EAA: ↔ C _{min} : ↔ C _{maks} : ↔ Norgestrel: EAA: ↔	Birlikte uygulandığında doz ayarlaması gerekmez.

Terapötik alanlara göre tıbbi ürün/olası etkileşim mekanizması	Tıbbi ürün düzeyleri üzerindeki etkiler. EAA, C_{maks}, C_{min}'deki ortalama değişim yüzdesi	BIKTARVY ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
Norgestimat (0,180/0,215/0,250 mg günde bir kez), Etinilestradiol (günde bir kez 0,025 mg)/Emtrisitabin/Tenofovir Alafenamid ⁴	C _{min} : ↔ C _{maks} : ↔ Etinilestradiol: EAA: ↔ C _{min} : ↔ C _{maks} : ↔	
<i>SEDATİFLER/HİPNOTİKLER</i>		
Midazolam (2 mg, oral şurup, tek doz), Biktegravir/Emtrisitabin/Tenofovir alafenamid	Midazolam: EAA: ↔ C _{maks} : ↔	Birlikte uygulandığında doz ayarlaması gerekmez.

- 1 Bu çalışma tek dozda 75 mg biktegravir ile yürütülmüştür.
- 2 Bu çalışma günde bir kez biktegravir/emtrisitabin/tenofovir alafenamid 75/200/25 mg kullanılarak gerçekleştirilmiştir.
- 3 Çalışma HIV enfeksiyonlu hastalarda beklenen voksilaprevir maruziyetlerini elde etmek için ek voksilaprevir 100 mg ile yürütülmüştür.
- 4 Bu çalışma günde bir kez 200/25 mg emtrisitabin/tenofovir alafenamid kullanılarak gerçekleştirilmiştir.
- 5 Maksimum yitilikteki antasit mL'de 80 mg alüminyum hidroksit, 80 mg magnezyum hidroksit ve 8 mg simetikon içermiştir.
- 6 Bu çalışma günde bir kez elvitegravir/kobisistat/emtrisitabin/tenofovir alafenamid 150/150/200/10 mg kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

BIKTARVY veya BIKTARVY'nin bileşenleriyle gerçekleştirilen ilaç etkileşimi çalışmalarına dayanarak, şu ilaçlarla klinik olarak anlamlı ilaç etkileşimleri görülmesi beklenmez: amlodipin, atorvastatin, buprenorfin, drospirenon, famsiklovir, famotidin, flutikazon, metadon, nalokson, norbuprenorfin, omeprazol veya rosuvastatin.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

BIKTARVY'nin güvenlik ve etkililik çalışmaları 6 yaşından küçük çocuklarda veya vücut ağırlığı 25 kg'nin altında olan çocuklarda çalışılmamıştır.

Etkileşim çalışmaları yalnızca yetişkinlerde gerçekleştirilmiştir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

BIKTARVY etkili kontrasepsiyon yöntemleriyle birlikte uygulanmalıdır (bkz. bölüm 4.4 ve 4.5).

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda elde edilen büyük miktarda veri (1.000'in üzerinde maruziyet sonucu) emtrisitabin veya tenofovir alafenamid ile ilgili malformasyon veya fetal/neonatal toksisiteye işaret etmemektedir. Gebe kadınlarla ilgili orta miktardaki veriler (300-1000 gebeliğin sonuçları), biktégravir ile ilişkili herhangi bir malformatif veya fetal/neonatal toksisiteye işaret etmemektedir.

BIKTARVY için gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin veri mevcut değildir. Hayvanlarda yapılan çalışmalar, emtrisitabinin fertilitéyle ilgili parametreler, gebelik, fetal gelişim, doğurma veya postnatal gelişim üzerinde doğrudan veya dolaylı zararlı etkileri olduğunu göstermemektedir. Hayvanlarda biktégravir ve tenofovir alafenamid in ayrı ayrı uygulanması ile yapılmış olan çalışmalar, doğurganlık parametreleri, gebelik veya fetal gelişim üzerinde zararlı etkilere dair hiçbir kanıt göstermemiştir (bakınız bölüm 5.3).

BIKTARVY kullanan gebe kadınların yer aldığı bir çalışmada biktégravir, emtrisitabin ve tenofovir alafenamid maruziyetinin gebelik sırasında daha düşük olduğu görülmüştür (bkz. bölüm 5.2).

Bu sebeple, BIKTARVY potansiyel faydanın fetüse ilişkin potansiyel riske ağır basması durumunda gebelikte kullanılabilir. Ayrıca, viral yük belirlenmiş tedavi kılavuzlarına uygun şekilde daha da yakından izlenmelidir.

Laktasyon dönemi

Biktégravir veya tenofovir alafenamidin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Emtrisitabin anne sütüne geçmektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, biktégravir muhtemelen sütte bulunması nedeniyle emzirilen sıçan yavrularının plazmalarında tespit edilmiştir. Emzirilen yavrularda bir etki görülmemiştir. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda, tenofovirin süte geçtiği gösterilmiştir.

Tüm BIKTARVY bileşenlerinin yenidoğanlar/bebekler üzerindeki etkilerine ilişkin bilgiler yetersizdir, dolayısıyla BIKTARVY emzirme sırasında kullanılmamalıdır.

Emzirilen bebeklerde hem HIV bulaşma potansiyeli hem de advers reaksiyon potansiyeli nedeni ile, kadınlara BIKTARVY alıyorsa emzirmemeleri gerektiği söylenmelidir.

Üreme yeteneği / Fertilité

BIKTARVY'nin fertilité üzerindeki etkisine ilişkin insan verileri bulunmamaktadır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar biktégravir, emtrisitabin veya tenofovir alafenamidin çiftleşme veya fertilité üzerinde bir etkisi olduğunu göstermemiştir (bkz. bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

BIKTARVY'nin makine ve araç kullanma yeteneği üzerinde minör bir etkisi olabilir. Hastalar BIKTARVY bileşenleriyle tedavi sırasında baş dönmesini de içeren sersemlik hali oluştuğunun bildirildiği konusunda bilgilendirilmelidir (bkz. bölüm 4.8).

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

BIKTARVY alan, daha önce tedavi almamış hastalar üzerinde yapılan klinik çalışmalarda, çift kör evrede (çalışmaların 144. haftası) en sık bildirilen advers reaksiyonlar baş ağrısı (%5), ishal (%5) ve bulantı (%4) olmuştur.

Advers reaksiyonların tablo halindeki listesi

Advers reaksiyon değerlendirmesi BIKTARVY ile yapılan tüm Faz 2 ve 3 çalışmalardan ve pazarlama sonrası deneyimden elde edilen güvenlik verilerine dayanmaktadır. Tablo 2'deki advers reaksiyonlar sistem organ sınıfı ve sıklığa göre listelenmiştir. Sıklıklar şu şekilde tanımlanmaktadır: çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ to $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$, bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Tablo 2: Advers reaksiyonların tablo halindeki listesi¹

Sıklık	Advers reaksiyon
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	
Yaygın olmayan:	Anemi ²
Psikiyatrik hastalıkları	
Yaygın:	Depresyon, anormal rüyalar
Yaygın olmayan:	İntihar düşüncesi, intihar girişimi (özellikle önceden depresyon veya psikiyatrik hastalık hikayesi olan hastalarda), anksiyete, uyku bozuklukları
Sinir sistemi hastalıkları	
Yaygın:	Baş ağrısı, baş dönmesi de içeren sersemlik hali
Gastrointestinal hastalıkları	
Yaygın:	İshal, bulantı
Yaygın olmayan:	Kusma, karın ağrısı, dispepsi, gaz
Hepato-bilier hastalıkları	
Yaygın olmayan:	Hiperbilirubinemi
Deri ve deri altı doku hastalıkları	
Yaygın olmayan:	Anjiyoödem ^{3,4} , döküntü, pruritus (kaşıntı), ürtiker ⁴
Seyrek:	Stevens-Johnson sendromu ⁵
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları	
Yaygın olmayan:	Artralji
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları	
Yaygın:	Yorgunluk

1 Anjiyoödem, anemi, ürtiker ve Stevens-Johnson sendromu hariç (bkz. dipnot 2-5), tüm advers reaksiyonlar BIKTARVY klinik çalışmalarında belirlenmiştir. Sıklık bilgileri daha önce tedavi almamış hastalar üzerinde yapılan Faz 3 BIKTARVY klinik çalışmalarında (GS-US-380-1489 ve GS-US-380-1490) çift kör evrede (çalışmaların 144. haftası) elde edilmiştir.

2 Bu advers reaksiyon emtrisitabin + tenofovir alafenamid içeren ürünlerle yapılan klinik çalışmalarda gözlenmemiş fakat emtrisitabinin diğer antiretrovirallerle birlikte kullanıldığı klinik çalışmalardan veya pazarlama sonrası deneyimden belirlenmiştir.

3 Bu advers reaksiyon emtrisitabin içeren ilaçlar için pazarlama sonrası gözetim sürecinde belirlenmiştir.

- 4 Bu yan etki, tenofovir alafenamid içeren ilaçlar için pazarlama sonrası deneyimle tanımlanmıştır.
- 5 Bu advers reaksiyon BIKTARVY için pazarlama sonrası gözetim sürecinde belirlenmiştir. Sıklık, 3/X kullanılarak hesaplanmıştır. Burada X, klinik araştırmalarda BIKTARVY kullanan gönüllülerin kümülatif sayısını temsil etmektedir. (N=3963)

Belirli advers reaksiyonların açıklaması

Metabolik parametreler

Antiretroviral tedavi sırasında vücut ağırlığı ve ayrıca kan lipidleri ve kan glikozu düzeyleri yükselir (bkz. bölüm 4.4).

İmmün Reaktivasyon Sendromu

kART başlatıldığı sırada, şiddetli immün yetersizliği olan, HIV ile enfekte hastalarda, asemptomatik veya rezidüel fırsatçı enfeksiyonlara karşı enflamatuvar bir reaksiyon gelişebilir. Ayrıca, otoimmün bozukluklar da (Graves hastalığı ve otoimmün hepatit gibi) bildirilmiştir; bununla birlikte, raporlanan başlangıca kadar geçen süreler daha değişkendir ve bu olaylar tedavi başladıktan aylar sonra da meydana gelebilmektedir (bkz. bölüm 4.4).

Osteonekroz

Osteonekroz vakaları özellikle genel olarak bilinen risk faktörleri, ilerlemiş HIV hastalığı veya kART'a uzun süreli maruziyeti olan hastalarda rapor edilmiştir. Bunun sıklığı bilinmemektedir (bkz. bölüm 4.4).

Serum kreatininde değişiklikler

Biktegravirin kreatinin tübüler sekresyonunun inhibisyonu nedeniyle serum kreatinin düzeyini artırdığı gösterilmiştir, fakat bu değişiklikler glomerüler filtrasyon hızında bir değişikliği yansıtmadığından klinik olarak ilişkili kabul edilmemiştir. Serum kreatinin artışları tedavinin 4. haftasına kadar ortaya çıkmış ve 144. haftanın sonuna kadar stabil kalmıştır. GS-US-380-1489 ve GS-US-380-1490 çalışmalarında, ortalama (Q1, Q3) serum kreatinin BIKTARVY, abakavir/dolutegravir/lamivudin ve dolutegravir+emtrisitabin/tenofovir alafenamid gruplarında başlangıçtan 144. haftaya kadar sırasıyla 0,11 (0,03, 0,19) mg/dL (9,7 [2,7, 6,8] mikromol/L), 0,11 (0,04, 0,19) mg/dL (9,7 [3,5, 16,8] mikromol/L) ve 0,12 (0,06, 0,21) mg/dL (10,6 [5,3, 18,6] mikromol/L) artmıştır. Klinik çalışmalarda BIKTARVY alan hastalarda 144. haftaya kadar renal advers reaksiyonlar nedeniyle kesilen tedavi olmamıştır.

Bilirubindeki değişiklikler

GS-US-380-1489 ve GS US-380-1490 çalışmalarında, 144. haftaya kadar BIKTARVY uygulanan daha önce tedavi almamış hastaların %17'sinde total bilirubin artışları gözlenmiştir. Artışlar esasen 1. derece (%12) ve 2. derece (%4) (≥ 1.0 ila $2,5 \times$ Normalin Üst Limiti [ULN]) olmuş ve hepatik advers reaksiyonlar veya diğer karaciğer bağlantılı laboratuvar anormallikleriyle ilişkilendirilmemiştir. BIKTARVY alan 5 hasta (%1) çalışma ilacıyla ilişkilendirilmeyen seviye 3 bilirubin artışı yaşamıştır. BIKTARVY klinik çalışmalarında 144. haftaya kadar hepatik advers reaksiyonlar nedeniyle kesilmek durumunda kalınan tedavi olmamıştır.

Pediyatrik popülasyon

BIKTARVY'nin güvenliliği, açık etiketli bir klinik çalışma (GS-US-380-1474) kapsamında değerlendirilmiştir, bu çalışmada, 12 ila <18 yaş arası ve ≥ 35 kg ağırlığında olan 50 adet HIV-1 enfekte adolesan ile 6 ila <12 yaş arası ve ≥ 25 kg ağırlığında olan 50 çocuk, 96. haftaya kadar (48 haftalık ana aşama ve 48 haftalık uzatma aşaması) incelenmiştir. Bu çalışmada, 6 yaş ve üstü pediatrik HIV-1 ile yaşayan bireyler ile HIV-1 ile yaşayan yetişkin bireylere kıyasla yeni advers reaksiyonlar gözlenmemiştir. Kemik mineral yoğunluğu verileri bu çalışmada toplanmamıştır. Diğer tenofovir alafenamid içeren ürünleri 48 hafta boyunca alan pediatrik hastalarda omurga kemik mineral yoğunluğunda ve TBLH'de $\geq 4\%$ azalma bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Diğer özel popülasyonlar

Hepatit B ile koenfekte hastalar

BIKTARVY uygulanan 16 HIV/HBV koenfeksiyonlu yetişkinde (GS-US-380-1490 çalışmasında 8 HIV/HBV tedavisi almamış yetişkin; GS-US-380-1878 çalışmasında 8 HIV/HBV baskılanmış yetişkin), BIKTARVY'nin güvenlilik profili HIV-1 monoenfeksiyonlu hastalardakine benzer olmuştur (bkz. bölüm 5.1).

Yaşlılar

≥ 65 yaş gönüllülerde yapılan çalışma GS-US-380-1844, çalışma GS-US-380-1878 ve dedike çalışma GS-US-380-4449 (HIV-1 ile enfekte, virolojik açıdan baskılanmış, ≥ 65 yaş 86 gönüllünün değerlendirildiği çalışma), Biktarvy alan ≥ 65 yaş 111 hastayı dahil etmiştir. Bu hastalarda, BIKTARVY'nin güvenlilik profilinde hiçbir fark gözlemlenmemiştir.

Böbrek yetmezliği olan hastalar

Emtrisitabin + tenofovir alafenamidin güvenliliği son evre böbrek hastalığı olan (eGFR_{CR} < 15 mL/dak) ve kronik hemodiyalize giren virolojik olarak baskılanmış HIV 1 ile enfekte 55 hastanın elvitegravir + kobisistat ile kombinasyon halinde sabit dozlu kombinasyon tableti olarak 96 hafta emtrisitabin + tenofovir alafenamid aldığı tek kollu, açık etiketli klinik çalışmada (GS-US-292-1825) değerlendirilmiştir. GS US 292 1825 çalışmasının uzatma fazında 10 hasta 48 hafta için BIKTARVY'ye geçmiştir. Bu çalışmada son evre böbrek hastalığı olan ve kronik hemodiyalize giren hastalarda ek advers reaksiyonlar saptanmamıştır (bkz. bölümler 4.4 ve 5.2)

Gebelik

BIKTARVY, ikinci veya üçüncü trimesterden doğum sonrasına kadar günde bir kez 50 mg/200 mg/25 mg BIKTARVY uygulanan, HIV-1 ile enfekte, virolojik olarak baskılanmış (HIV-1 RNA <50 kopya/mL) 33 gebe yetişkinle yapılan bir klinik çalışmada değerlendirilmiştir. BIKTARVY'nin HIV-1 ile enfekte yetişkinlerde bilinen güvenlilik profiliyle karşılaştırıldığında yeni bir güvenlilik bulgusu saptanmamıştır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı meydana gelirse, toksisite kanıtı için hastanın izlenmesi gerekir (bkz. bölüm 4.8). BIKTARVY ile doz aşımı tedavisi, hastanın klinik durumunun gözlenmesinin yanı sıra yaşamsal bulguların izlenmesini de içeren genel destekleyici önlemlerden oluşmaktadır.

BIKTARVY'nin doz aşımı için spesifik bir antidot yoktur. Biktegravir plazma proteinlerine yüksek oranda bağlandığından, hemodiyaliz veya periton diyalizi ile anlamlı ölçüde uzaklaştırılması mümkün değildir. Emtrisitabin dozunun yaklaşık %30'u, emtrisitabin dozlamasından sonraki 1,5 saat içinde başlamak üzere 3 saatlik bir diyaliz döneminde hemodiyalizle uzaklaştırılabilir. Tenofovir, yaklaşık %54'lük bir ekstraksiyon katsayısı ile hemodiyaliz yoluyla etkin bir biçimde uzaklaştırılmıştır. Emtrisitabin veya tenofovirin periton diyalizi ile uzaklaştırılıp uzaklaştırılmayacağı bilinmemektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanım için antiviraller; direkt etkili antiviraller; HIV enfeksiyonlarının tedavisi için antiviraller, kombinasyonlar.
ATC kodu: J05AR20.

Etki mekanizması ve farmakodinamik etki

Biktegravir integraz aktif bölgesine bağlanan ve retroviral deoksiribonükleik asit (DNA) entegrasyonunun HIV replikasyon döngüsü için elzem olan sarmal aktarımı adımını bloke eden bir integraz sarmal aktarım inhibitörüdür (INSTI). Biktegravir HIV-1 ve HIV-2'ye karşı etkinlik gösterir.

Emtrisitabin bir nükleozid ters transkriptaz inhibitörüdür (NRTI) ve 2'-deoksisitidinin analogudur. Emtrisitabin, hücresel enzimler tarafından fosforile edilerek emtrisitabin trifosfatı oluşturur. Emtrisitabin, HIV ters transkriptazı (RT) ile viral DNA'ya katılarak HIV replikasyonunu inhibe eder; bu da DNA zincir terminasyonu ile sonuçlanır. Emtrisitabin HIV-1, HIV-2 ve HBV'ye karşı etkinlik gösterir.

Tenofovir alafenamid, bir nükleotid ters transkriptaz inhibitörü (NtRTI) ve tenofovir'in fosfonamidat ön ilacıdır (2'-deoksiadenozin monofosfat analogu). Tenofovir alafenamid hücrelere girebilir ve yüksek plazma stabilitesi ve katepsin A aracılı hidrolize intrasellüler aktivasyon sayesinde tenofovir alafenamid, tenofovirin periferik kan mononükleer hücrelerine (PBMC) (lenfositler, makrofajlar ve diğer HIV hedef hücreleri) girmesinde tenofovir disoproksil fumarattan daha etkilidir. Daha sonra intrasellüler tenofovir, fosforile olarak farmakolojik açıdan aktif metaboliti tenofovir difosfata dönüşür. Tenofovir difosfat, HIV RT ile viral DNA'ya katılarak HIV replikasyonunu inhibe eder, bu da DNA zincir terminasyonu ile sonuçlanır. Tenofovir HIV-1, HIV-2 ve HBV virüsüne karşı aktivite gösterir.

İn vitro antiviral aktivite

Biktegravirin HIV-1'in laboratuvar ve klinik izolatlarına karşı antiviral aktivitesi, lenfoblastoid hücre dizilerinde, PBMC'lerde ve primer monosit/makrofaj hücrelerinde ve CD4+ T lenfositlerinde değerlendirilmiştir. Biktegravir için %50 etkili konsantrasyon (EC₅₀) değerleri < 0,05 ila 6,6 nM aralığındadır. Yabancıl tip (*wild type*) HIV-1 virüsü için biktegravirin proteine göre ayarlanmış EC₉₅'i 361 nM (0,162 mcg/mL) olmuştur. Biktegravir HIV-1 alt tipleri A, B, C, D, E, F ve G de dahil olmak üzere HIV-1 grubuna (M, N, O) karşı hücre kültüründe antiviral

aktivite (EC_{50} değerleri $< 0,05$ ila $1,71$ nM aralığındadır) ve HIV-2'ye karşı aktivite göstermiştir ($EC_{50} = 1,1$ nM).

Emtrisitabinin HIV-1 laboratuvar ve klinik izolatlarına karşı antiviral aktivitesi, lenfoblastoid hücre dizilerinde, MAGI-CCR5 hücre dizisinde ve periferik kan mononükleer hücrelerinde (PBMC'ler) değerlendirilmiştir. Emtrisitabin için EC_{50} değerleri $0,0013$ ila $0,64$ mikrometre aralığındadır. Emtrisitabin HIV-1 türleri A, B, C, D, E, F ve G'ye karşı hücre kültüründe antiviral aktivite göstermiştir (EC_{50} değerleri $0,007$ ila $0,075$ mikrometre aralığındadır) ve HIV-2'ye karşı aktivite göstermiştir (EC_{50} değerleri $0,007$ ila $1,5$ mikrometre aralığındadır).

Tenofovir alafenamidin HIV-1'in B alt tipi laboratuvar ve klinik izolatlarına karşı antiviral aktivitesi, lenfoblastoid hücre dizilerinde, PBMC'lerde ve primer monosit/makrofaj hücrelerinde ve CD4 T lenfositlerinde değerlendirilmiştir. Tenofovir alafenamid için EC_{50} değerleri $2,0$ ila $14,7$ nM aralığındadır. Tenofovir alafenamid HIV-1 alt tipleri A, B, C, D, E, F ve G de dahil olmak üzere tüm HIV-1 gruplarına (M, N, O) karşı hücre kültüründe antiviral aktivite (EC_{50} değerleri $0,10$ ila $12,0$ nM aralığındadır) ve HIV-2'ye karşı aktivite göstermiştir (EC_{50} değerleri $0,91$ ila $2,63$ nM aralığındadır).

Direnç

In vitro

Hücre kültüründe biktegravire karşı azalmış duyarlılık gösteren HIV-1 izolatları seçilmiştir. Bir seçimde, M50I ve R263K amino asit substitüsyonları ortaya çıkmış ve biktegravire fenotipik duyarlılık M50I, R263K ve M50I+R263K için sırasıyla $1,3$, $2,2$ ve $2,9$ kat azalmıştır. İkinci bir seçimde, T66I ve S153F amino asit substitüsyonları ortaya çıkmış ve biktegravire fenotipik duyarlılıkta T66I, S153F ve T66I+S153F için sırasıyla $0,4$, $1,9$ ve $0,5$ kat sapma görülmüştür.

Hücre kültüründe emtrisitabine karşı azalmış duyarlılık gösteren HIV-1 izolatları seçilmiş ve HIV-1 RT'sinde M184V/I mutasyonları bulunmaktadır.

Hücre kültüründe tenofovir alafenamide karşı azalmış duyarlılık gösteren HIV-1 izolatları seçilmiş ve bunlar HIV-1 RT'de bir K65R mutasyonuna sahiptir. Ayrıca, HIV-1 RT'de geçici olarak bir K70E mutasyonu gözlenmiştir. K65R mutasyonu görülen HIV-1 izolatları, abakavir, emtrisitabin, tenofovir ve lamivudine karşı, düşük düzeyde, azalmış duyarlılık gösterir. Tenofovir alafenamid ile yapılan *in vitro* ilaç direnci seçim çalışmaları, uzatılmış kültürün ardından yüksek düzeyde direnç gelişimi göstermemiştir.

In vivo

Daha önce tedavi almamış hastalarda (GS-US-380-1489 ve GS-US-380-1490), çift kör fazda 144, açık etiket uzatılma fazında 96 hafta boyunca, virolojik başarısızlığın doğrulandığı HIV-1 RNA ≥ 200 kopya/mL olan veya çalışmanın erken sonlandırıldığı BIKTARVY kullanan hiçbir hastada son direnç analiz popülasyonunda (verisi olan $n=11$) biktegravir, emtrisitabin veya tenofovir alafenamide karşı tedaviyle ortaya çıkan genotipik veya fenotipik dirençli HIV-1 görülmemiştir. Çalışmaya giriş zamanında, daha önce tedavi almamış bir hastada önceden mevcut INSTI direnç mutasyonları Q148H + G140S vardır ve 4. haftadan 144. haftaya kadar HIV-1 RNA düzeyi < 50 kopya/mL'dir. Ayrıca, 6 hastada önceden mevcut INSTI direnç mutasyonu T97A vardır; hastaların tümünde 144. haftada veya son vizitte HIV-1 RNA düzeyi < 50 kopya/mL'dir.

Virolojik olarak baskılanmış hastalarda (GS-US-380-1844 ve GS-US-380-1878 çalışmaları), BIKTARVY alan HIV-1 RNA ≥ 200 kopya/mL olan hastaların hiçbirinde, 48. haftada virolojik başarısızlığın doğrulandığı veya çalışma ilacının erken kesildiği, son direnç analizi popülasyonunda

(n=2) biktegravir, emtrisitabin veya tenofovir alafenamide karşı tedaviyle ortaya çıkan genotipik veya fenotipik bir direnç sahip olan HIV-1 görülmemiştir.

Çapraz direnç

Biktegravirin duyarlılığı 64 INSTI dirençli klinik izolata (tek substitüsyonlu 20 izolat ve 2 veya daha fazla substitüsyonlu 44 izolat) karşı test edilmiştir. Bunlar arasında, Q148H/K/R içermeyen tüm tek ve çift mutant izolatlara ve ek INSTI direnciyle ilişkili substitüsyonlarla birlikte Q148H/K/R içeren 24 izolatın 10 tanesi biktegravire karşı $\leq 2,5$ kat azalmış duyarlılığa sahip olmuştur; biktegravire karşı $> 2,5$ kat azalmış duyarlılık integranda G140A/C/S ve Q148H/R/K substitüsyonları içeren 24 izolatın 14 tanesinde bulunmuştur. Bu 14 izolatın 9 tanesi L74M, T97A veya E138A/K'da ek mutasyonlara sahiptir. Aynı bir çalışmada, G118R ve T97A+G118R'li bölge hedefli mutantların biktegravire karşı sırasıyla 3,4 ve 2,8 kat azalmış duyarlılığa sahip olduğu saptanmıştır. Bu *in vitro* çapraz direnç verilerinin anlamlılığı klinik uygulamadaki anlamı henüz belirlenmiş değildir.

Biktegravir yabancıl tip suşa kıyasla 5 nükleosid olmayan ters transkriptaz inhibitörü (NNRTI)'ne dirençli, 3 NRTI'ya dirençli ve 4 proteaz inhibitörü (PI)'ne dirençli HIV-1 mutant klonuna karşı eşit antiviral aktivite göstermiştir.

M184V/I substitüsyonuyla ilgili emtrisitabine dirençli virüsler, lamivudine çapraz direnç göstermiştir, ancak didanozin, stavudin, tenofovir ve zidovudine duyarlılığı korumuştur.

K65R ve K70E mutasyonları abakavir, didanozin, lamivudin, emtrisitabin ve tenofovir azalan duyarlılıkla sonuçlanmıştır ama zidovudine duyarlılığı korumuştur. T69S çift eklemeli mutasyon veya K65R dahil, Q151M mutasyon kompleksi olan multinükleozid dirençli HIV-1'in, tenofovir alafenamid fumarata karşı azalmış duyarlılık göstermiştir.

Klinik veriler

BIKTARVY'nin HIV-1 enfeksiyonlu, daha önce tedavi almamış yetişkinlerdeki etkililiği ve güvenliliği iki randomize, çift kör ve aktif kontrollü çalışma olan GS-US-380-1489 (n=629) ve GS-US-380-1490'dan (n=645) elde edilen 48 haftalık ve 144 haftalık verilere dayanmaktadır. Ayrıca, 144 haftalık süre sonrası ek 96 haftalık isteğe bağlı, açık etiket BIKTARVY alan yetişkinlerden elde edilen ek etkililik ve güvenlilik verisi mevcuttur (n=1025).

BIKTARVY'nin virolojik olarak baskılanmış HIV-1 enfeksiyonlu yetişkinlerdeki etkililiği ve güvenliliği bir randomize, çift kör, aktif kontrollü çalışma olan GS-US-380-1844 (n=563) ve bir randomize, açık etiketli, aktif kontrollü çalışma olan GS-US-380-1878'den (n=577) elde edilen 48 haftalık verilere dayanmaktadır.

HIV-1 ile enfekte, daha önce tedavi görmemiş hastalar

GS-US-380-1489 çalışmasında hastalar günde bir kez biktegravir/emtrisitabin/tenofovir alafenamid fumarat (B/F/TAF) (n=314) veya abakavir/dolutegravir/lamivudin (600/50/300 mg) (n=315) almak üzere 1:1 oranında randomize edilmiştir. GS-US-380-1490 çalışmasında hastalar günde bir kez B/F/TAF (n=320) veya dolutegravir + emtrisitabin/tenofovir alafenamid (50+200/25 mg) (n=325) almak üzere 1:1 oranında randomize edilmiştir.

GS-US-380-1489 ve GS-US-380-1490 çalışmalarında hastaların yaş ortalaması 35'tir (18-77 arasında) ve hastaların %89'u erkek, %58'i beyaz, %33'ü siyah ve %3'ü Asyalıdır. Hastaların %24'ü kendilerini Hispanik/Latin Amerika kökenli olarak tanımlamıştır. Üç tedavi grubunun hepsinde farklı alt tiplerin prevalansı benzer olmuştur. Her iki grupta B alt tipi baskın olurken, B

harici alt tiplerin oranı %11 olmuştur. Ortalama başlangıç plazma HIV-1 RNA 4,4 log₁₀ kopya/mL (1,3-6,6 arasında) olmuştur. Ortalama başlangıç CD4+ hücre sayımı 460 hücre/mm³ (aralık 0-1636) olup, hastaların %11'inde CD4+ hücre sayımı 200 hücre/mm³'ten düşük olmuştur. Hastaların yüzde on sekizinin başlangıçtaki viral yükü 100.000 kopya/mL'den büyük olmuştur. Her iki çalışmada, hastalar başlangıç HIV-1 RNA (100.000 kopya/mL'den az veya buna eşit, 100.000 kopya/mL'den fazla ila 400.000 kopya/mL'den az veya buna eşit veya 400.000 kopya/mL'den fazla) CD4 hücre sayımı (50 hücre/mikroL'den az, 50-199 hücre/mikroL veya 200 hücre/μL'ye eşit veya daha fazla) ve bölgeye (ABD veya ABD dışı) göre tabakalandırılmıştır.

GS-US-380-1489 ve GS-US-380-1490 çalışmalarında 48. ve 144. haftaya kadar elde edilen tedavi sonuçları Tablo 3'te sunulmuştur.

Tablo 3: GS-US-380-1489 ve GS-US-380-1490 çalışmalarının 48.^a ve 144.^b haftalardaki havuzlanmış (bir araya getirilmiş) virolojik sonuçları

	48 Hafta			144 Hafta		
	B/F/TAF (n=634) ^c	ABC/DTG/ 3TC (n=315) ^d	DTG + F/TAF (n=325) ^e	B/F/TAF (n=634) ^c	ABC/DT G/ 3TC (n=315) ^d	DTG + F/TAF (n=325) ^e
HIV-1 RNA < 50 kopya/mL	%91	%93	%93	%82	%84	%84
Tedavi Farkı (%95 CI (güven aralığı)) BIKTARVY'ye karşı Komparatör (karşılaştırılan)	-	-%2,1 (-%5,9 ila %1,6)	-%1,9 (-%5,6 ila %1,8)	-	-%2,7 (-%7,8 ila %2,4)	-%1,9 (-%7,0 ila %3,1)
HIV-1 RNA ≥ 50 kopya/mL^f	%3	%3	%1	%3	%3	%3
48. veya 144. hafta penceresinde virolojik veri yok	%6	%4	%6	%16	%13	%13
AO (advers olay) veya ölüm nedeniyle çalışma ilacını bırakanlar ^g	<%1	%1	%1	%2	%2	%3

	48 Hafta			144 Hafta		
	B/F/TAF (n=634) ^c	ABC/DTG/ 3TC (n=315) ^d	DTG + F/TAF (n=325) ^e	B/F/TAF (n=634) ^c	ABC/DT G/ 3TC (n=315) ^d	DTG + F/TAF (n=325) ^e
Diğer nedenlerle çalışma ilacını bırakanlar ve mevcut son HIV-1 RNA < 50 kopya/mL ^h	%4	%3	%4	%13	%11	%9
Aralık içinde verilerin eksik olması ancak çalışma tedavisinin sürmesi	%2	<%1	%1	%1	<%1	%1
Alt gruba göre HIV- 1 RNA'sı < 50 kopya/mL olan hastaların oranı (%)						
Başlangıçta viral yükü ≤ 100.000 kopya/mL	%92	%94	%93	82%	%86	%84
> 100.000 kopya/mL	%87	%90	%94	%79	%74	%83
Başlangıçta CD4+ hücre sayısı < 200 hücre/mm ³	%90	%81	%100	%80	%69	%91
≥ 200 hücre/mm ³	%91	%94	%92	%82	%86	%83
HIV-1 RNA < 20 kopya/mL	%85	%87	%87	%78	%82	%79

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

a 48. hafta penceresi 295. gün ile 378. gün (dahil olarak) arasındadır.

b 144. Hafta penceresi 967. gün ve 1050. gün (dahil olarak) arasındadır.

c GS-US-380-1489 çalışması (n=314) ve GS-US-380-1490 çalışmasından (n=320) havuzlanmıştır (bir araya getirilmiştir).

d GS-US-380-1489 çalışması

e GS-US-380-1490 çalışması

f 48. hafta veya 144. hafta penceresinde ≥ 50 kopya/mL olan hastaları, etkililik eksikliği veya kaybı nedeniyle tedaviyi erken bırakan hastaları (n=0), advers olay (AO), ölüm veya etkililik eksikliği veya kaybı dışındaki nedenlerle tedaviyi bırakan hastaları (48. haftada ve 144. haftada sırasıyla B/F/TAF n=12 ve 15; ABC/DTG/3TC n=2 ve 7; DTG+F/TAF n=3 ve 6) ve tedaviyi bıraktığı sırada viral değeri ≥ 50 kopya/mL olan hastaları içerir.

g Belirtilen pencerede tedaviye ilişkin virolojik veri alınmamasına yol açması durumunda, 1. Günden itibaren zaman penceresi süresince herhangi bir zaman noktasında AO veya ölüm nedeniyle tedaviyi bırakan hastaları içerir.

h AO, ölüm veya etkinlik eksikliği veya kaybı dışındaki nedenlerle (örn. olurun geri çekilmesi, takip edilememe vb.) tedaviyi bırakan hastaları içerir.

B/F/TAF, abakavir/dolutegravir/lamivudin ve dolutegravir+emtricitabin/tenofovir alafenamid ile kıyaslandığında 48. ve 144. haftalarda HIV-1 RNA < 50 kopya/mL elde etmek açısından non-inferiyor olmuştur. Tedavi grupları arasındaki tedavi sonuçları yaş, cinsiyet, ırk, başlangıç viral yükü, başlangıç CD4+ hücre sayısı ve bölgeye göre ayrılan alt gruplar arasında benzer olmuştur.

GS-US-380-1489 ve GS-US-380-1490 çalışmalarında, 144. haftada CD4+ hücre sayımında başlangıca göre ortalama artış havuzlanmış (bir araya getirilmiştir) B/F/TAF, abakavir/dolutegravir/lamivudin ve dolutegravir+emtrisitabin/tenofovir alafenamid gruplarında sırasıyla 288, 317 ve 289 hücre/mm³ olmuştur.

GS-US-380-1489 and GS-US-380-1490 çalışmalarının isteğe bağlı 96 haftalık açık etiketli uzatma fazında, yüksek oranda virolojik baskılama elde edilmiş ve korunmuştur.

HIV-1 ile enfekte, virolojik olarak baskılanmış hastalar

GS-US-380-1844 çalışmasında, virolojik olarak baskılanmış (HIV-1 RNA < 50 kopya/mL) HIV-1 enfeksiyonlu yetişkinler (n=563) üzerinde yapılan randomize ve çift kör bir çalışmada bir dolutegravir+abakavir/lamivudin veya abakavir/dolutegravir/lamivudin rejiminden B/F/TAF'a geçiş yapmanın etkililiği ve güvenliliği değerlendirilmiştir. Hastaların çalışmaya katılmadan önce en az 3 ay boyunca başlangıç rejimlerinde stabil bir şekilde baskılanmış (HIV-1 RNA < 50 kopya/mL) olması gerekmiştir. Hastalar başlangıçta B/F/TAF'a geçmek (n=282) veya başlangıç antiretroviral rejimlerinde kalmak (n=281) üzere 1:1 oranında randomize edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 45'tir (aralık: 20-71), %89'u erkek, %73'ü beyaz ve %22'si siyah ırktandır. Hastaların %17'si kendilerini Hispanik/Latin Amerika kökenli olarak tanımlamıştır. Farklı HIV-1 alt tiplerinin prevalansı tedavi grupları arasında benzer olmuştur. Her iki grupta B alt tipi baskın olurken, B harici alt tiplerin oranı %5 olmuştur. Ortalama başlangıç CD4+ hücre sayımı 723 hücre/mm³ (aralık: 124-2444) olmuştur.

GS-US-380-1878 çalışmasında, abakavir/lamivudin veya emtrisitabin/tenofovir disoprosil fumarat (200/300 mg) artı atazanavir veya darunavirden (kobisistat veya ritonavir takviyeli) B/F/TAF'a geçiş yapmanın etkililiği ve güvenliliği virolojik olarak baskılanmış HIV-1 enfeksiyonlu yetişkinler (n=577) üzerinde yapılan randomize ve açık etiketli bir çalışmada değerlendirilmiştir. Hastaların başlangıç rejimlerinde en az 6 ay boyunca stabil bir şekilde baskılanmış ve daha önce herhangi bir INSTI ile tedavi edilmemiş olması gerekmiştir. Hastalar B/F/TAF'a geçmek (n=290) veya başlangıç antiretroviral rejimlerinde kalmak (n=287) üzere 1:1 oranında randomize edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 46'dır (aralık: 20-79), %83'ü erkek, %66'sı beyaz ve %26'sı siyah ırktandır. Hastaların %19'u kendilerini Hispanik/Latin Amerika kökenli olarak tanımlamıştır. Başlangıçtaki CD4+ hücre sayısı ortalaması 663 hücre/mm³ (aralık: 62-2582) olmuştur. Farklı alt tiplerin prevalansı tedavi grupları arasında benzer olmuştur. Her iki grupta B alt tipi baskın olurken, B harici alt tiplerin oranı %11 olmuştur. Hastalar, önceki tedavi rejimine göre tabakalandırılmıştır. Tarama, hastaların %15'i abakavir/lamivudin artı atazanavir veya darunavir (kobisistat veya ritonavir takviyeli) ve hastaların %85'i emtrisitabin/tenofovir disoprosil fumarat artı atazanavir veya darunavir (kobisistat veya ritonavir takviyeli) almaktayken yapılmıştır.

GS-US-380-1844 ve GS-US-380-1878 çalışmalarında 48. haftaya kadar elde edilen tedavi sonuçları Tablo 4'te sunulmuştur.

Tablo 4: 48. haftada GS-US-380-1844 ve GS-US-380-1878 çalışmalarının virolojik sonuçları^a

	GS-US-380-1844 çalışması		GS-US-380-1878 çalışması	
	B/F/TAF (n=282)	ABC/DTG/3T C (n=281)	B/F/TAF (n=290)	Başlangıç ATV veya DRV bazlı rejim (n=287)
HIV-1 RNA < 50 kopya/mL	%94	%95	%92	%89
Tedavi farkı (%95 CI)	-%1,4 (-%5,5 ila %2,6)		%3,2 (-%1,6 ila %8,2)	
HIV-1 RNA ≥ 50 kopya/mL^b	%1	<%1	%2	%2
Tedavi farkı (%95 CI)	%0,7 (-%1,0 ila %2,8)		%0,0 (-%2,5 ila %2,5)	

	GS-US-380-1844 çalışması		GS-US-380-1878 çalışması	
	B/F/TAF (n=282)	ABC/DTG/3T C (n=281)	B/F/TAF (n=290)	Başlangıç ATV veya DRV bazlı rejim (n=287)
48. hafta penceresinde virolojik veri yok	%5	%5	%6	%9
AO (advers olay) veya ölüm nedeniyle çalışma ilacını bırakanlar ve mevcut son HIV-1 RNA < 50 kopya/mL	%2	%1	%1	%1
Diğer nedenlerle çalışma ilacını bırakanlar ve mevcut son HIV-1 RNA < 50 kopya/mL ^c	%2	%3	%3	%7
Aralık içinde verilerin eksik olması ancak çalışma tedavisinin sürmesi	%2	%1	%2	%2

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

- a 48. hafta penceresi 295. gün ile 378. gün (dahil olarak) arasındadır.
- b 48. hafta penceresinde ≥ 50 kopya/mL olan hastaları, etkililik eksikliği veya kaybı nedeniyle tedaviyi erken bırakan hastaları, etkililik eksikliği veya kaybı dışındaki nedenlerle tedaviyi bırakan hastaları ve tedaviyi bıraktığı sırada viral değeri ≥ 50 kopya/mL olan hastaları içerir.
- c Advers olay (AO), ölüm veya etkililik eksikliği veya kaybı dışındaki nedenlerle (örn. olurun geri çekilmesi, takip edilememe vb.) tedaviyi bırakan hastaları içerir.

B/F/TAF her iki çalışmada da kontrol rejimine karşı non-inferior olmuştur. Tedavi grupları arasında tedavi sonuçları yaş, cinsiyet, ırk ve bölgeye göre ayrılan alt gruplarda benzer olmuştur.

GS-US-380-1844 çalışmasında 48. haftada CD4+ hücre sayısında başlangıca göre ortalama değişiklik, B/F/TAF'a geçen hastalarda -31 hücre/mm³ ve abakavir/dolutegravir/lamivudin'de kalan hastalarda 4 hücre/mm³ olmuştur. GS-US-380-1878 çalışmasında 48. haftada CD4+ hücre sayımında başlangıca göre ortalama değişiklik, B/F/TAF'a geçen hastalarda 25 hücre/mm³ ve başlangıç rejimlerinde kalan hastalarda 0 hücre/mm³ olmuştur.

HIV ve HBV ile Koenfekte Hastalar

HIV ve HBV ile koenfekte olup BIKTARVY ile tedavi edilen hastaların sayısı sınırlıdır. GS-US-380-1490 çalışmasında, başlangıçta HIV/HBV koenfeksiyonu olan 8 hasta B/F/TAF almak üzere randomize edilmiştir. 48. haftada, 7 hastada HBV baskılanmış (HBV DNA < 29 IU/mL) ve HIV-1 RNA < 50 kopya/mL olmuştur. 48. haftada bir hastanın HBV DNA verileri eksik olmuştur. 144. haftada 5 hastada HBV süpresedir ve HIV-1 RNA düzeyi < 50 kopya/mL'dir. 144. Haftada 3 hastanın HBV DNA verileri eksiktir (1 hasta 48. haftada takip dışı kalmıştır, 1 hasta 72. haftada takip dışı kalmıştır, 1 hasta 120. haftada takip dışı kalmıştır).

GS-US-380-1878 çalışmasında 48. haftada B/F/TAF kolundaki başlangıçta HIV/HBV ile koenfekte olan hastaların %100'ü (8/8) HBV DNA < 29 IU/mL (eksik = dahil edilmeyen analiz) ve HIV RNA < 50 kopya/mL değerlerini korumuştur.

Gebelik

Günde bir kez uygulanan B/F/TAF'nin farmakokinetik özellikleri, etkililiği ve güvenliliği, virolojik olarak baskılanmış HIV-1'li gebe yetişkinlerin yer aldığı (n=33) açık etiketli bir klinik çalışma olan GS-US-380-5310 çalışmasında ikinci veya üçüncü trimesterden doğum sonrasına kadar değerlendirilmiştir. Çalışmayı tamamlayan 32 yetişkin katılımcının tümünde viral

baskılanmanın gebelik süresince, doğumda ve doğum sonrası 18. haftaya kadar korunduğu kaydedilmiştir. Başlangıçta medyan (Q1, Q3) CD4+ hücre sayısı 558 (409, 720) hücre/ μ L olarak kaydedilmiş ve CD4+ hücre sayısında başlangıçtan doğum sonrası 12. haftaya kadar medyan (Q1, Q3) değişikliğinin 159 (27, 296) hücre/ μ L olduğu belirlenmiştir. Toplam 29 yenidoğan katılımcının tamamında, doğumda ve/veya 4 ila 8 haftalıkken HIV-1 PCR sonucunun negatif/tespit edilemeyen değer olduğu görülmüştür.

Pediyatrik popülasyon

GS-US-380-1474 çalışmasında, 12- < 18 yaş arası (≥ 35 kg) (n=50), 6- < 12 yaş arası (≥ 25 kg) (n=50) arasındaki HIV'li virolojik olarak baskılanmış çocuk ve adolesanlarda B/F/TAF'ın farmakokinetiği, güvenliliği ve etkililiği değerlendirilmiştir.

Kohort 1: Virolojik olarak baskılanmış adolesanlar (n = 50; 12 ila < 18 yaş; ≥ 35 kg)

Kohort 1'deki hastaların yaş ortalaması 14 (aralık: 12-17) ve ortalama başlangıç ağırlığı 51,7 kg (aralık: 35-123), %64'ü kadın, %27'si Asyalı ve %65'i siyahidir. Başlangıçta, medyan CD4+ hücre sayısı 750 hücre/mm³ (aralık: 337 ila 1207) ve medyan CD4+ % 33 (aralık: % 19 ila % 45).

B/F/TAF'a geçtikten sonra, Kohort 1'deki hastaların %98'i (49/50) 48. haftada baskılanmış (HIV-1 RNA < 50 kopya/mL) olarak kalmıştır. 48. haftada CD4+ hücre sayısında başlangıçtan ortalama değişim 22 hücre/mm³'dür. Elli hastadan 2'si, 48. haftaya kadar direnç analizi popülasyonuna dahil edilme kriterlerini karşılamıştır. 48. haftaya kadar B/F/TAF'a karşı acil direnç saptanmamıştır.

Kohort 2: Virolojik olarak baskılanmış çocuklar (n = 50; 6 ila < 12 yaş; ≥ 25 kg)

Kohort 2'deki hastaların yaş ortalaması 10 (aralık: 6-11) ve ortalama başlangıç ağırlığı 31,9 kg (aralık: 25-69), %54'ü kadın, %22'si Asyalı ve %72'si siyahidir. Başlangıçta, medyan CD4+ hücre sayısı 898 hücre/mm³ (aralık 390 ila 1991) ve medyan CD4+ % 37 (aralık: % 19-% 53).

B/F/TAF'a geçtikten sonra, Kohort 2'deki hastaların %98'i (49/50) 48. haftada baskılanmış (HIV-1 RNA < 50 kopya/mL) olarak kalmıştır. 48. haftada CD4+ hücre sayısında başlangıçtan ortalama değişim 40 hücre/mm³'dür. 48. haftaya kadar direnç analizi için kalifiye olan hiçbir hasta olmamıştır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Absorpsiyon

Biktegravir oral uygulamadan sonra absorbe olur, plazma doruk konsantrasyonlarına B/F/TAF'ın uygulanmasından 2,0-4,0 saat sonra erişilir. Açlık koşullarına göre karşılaştırıldığında, B/F/TAF'ın orta düzeyde yağ içerikli bir öğünle (~600 kcal, %27 yağ) veya yüksek yağ içerikli bir öğünle (~800 kcal, %50 yağ) birlikte uygulanması biktegravir EAA değerinde bir artışa (%24) neden olmuştur. Bu hafif değişikliğin klinik açıdan anlamlı olduğu düşünülmemektedir ve B/F/TAF gıdayla birlikte veya aç karnına uygulanabilir.

B/F/TAF'ın HIV-1 enfeksiyonlu yetişkinlere gıdayla birlikte veya aç karnına oral yoldan uygulanmasının ardından çoklu doz biktegravirin ortalama (%CV) farmakokinetik parametreleri $C_{maks} = 6,15$ mcg/mL (%22,9), $EAA_{tau} = 102$ mcg•h/mL (%26,9) ve $C_{trough} = 2,61$ mcg/mL (%35,2) olmuştur.

Emtrisitabin, oral uygulamadan sonra hızla ve büyük ölçüde absorbe olur, plazma doruk konsantrasyonları B/F/TAF'ın uygulanmasından 1,5-2,0 saat sonra meydana gelir. Emtrisitabin'in 200 mg sert kapsüllerden ortalama mutlak biyoyararlanımı %93 olmuştur. Emtrisitabin gıdayla birlikte uygulandığında, emtrisitabin sistemik maruziyeti etkilenmemiştir ve B/F/TAF gıdayla birlikte veya aç karnına uygulanabilir.

B/F/TAF'ın HIV-1 enfeksiyonlu yetişkinlere gıdayla birlikte veya aç karnına oral yoldan uygulanmasının ardından emtrisitabinin çoklu doz ortalama (%CV) farmakokinetik parametreleri $C_{maks} = 2,13$ mcg/mL (%34,7), $EAA_{tau} = 12,3$ mcg•h/mL (%29,2) ve $C_{trough} = 0,096$ mcg/mL (%37,4) olmuştur.

Tenofovir alafenamid, oral uygulamadan sonra hızla absorbe olur, plazma doruk konsantrasyonları B/F/TAF'ın uygulanmasından 0,5-2,0 saat sonra meydana gelir. Açlık koşullarına göre, tenofovir alafenamidin orta düzeyde yağ içerikli bir öğünle (~600 kcal, %27 yağ) ve yüksek yağ içerikli bir öğünle (~800 kcal, %50 yağ) birlikte uygulanması EAA_{last} değerinde sırasıyla %48 ve %63'lük artışlara neden olmuştur. Bu hafif değişikliklerin klinik açıdan anlamlı olduğu düşünülmemektedir ve B/F/TAF gıdayla birlikte veya aç karnına uygulanabilir.

B/F/TAF'ın HIV-1 enfeksiyonlu yetişkinlere gıdayla birlikte veya aç karnına oral yoldan uygulanmasının ardından çoklu doz tenofovir alafenamidin ortalama (%CV) farmakokinetik parametreleri $C_{maks} = 0,121$ mcg/mL (%15,4) ve $EAA_{tau} = 0,142$ mcg•h/mL (%17,3) olmuştur.

Dağılım

Biktegravirin insan plazma proteinlerine *in vitro* bağlanma düzeyi > %99 (serbest fraksiyon ~%0,25) olmuştur. *In vitro* insan kanı-plazma biktegravir konsantrasyonu oranı 0,64 olmuştur.

Emtrisitabinin insan plazma proteinlerine *in vitro* bağlanma düzeyi < %4'tür ve 0,02 ila 200 mcg/mL aralığında konsantrasyondan bağımsızdır. Plazma doruk konsantrasyonunda, ortalama plazma/kan emtrisitabin konsantrasyonu oranı ~1.0'dır ve ortalama meni/plazma emtrisitabin konsantrasyonu oranı ~4.0'dır.

Tenofovirin insan plazma proteinlerine *in vitro* bağlanma düzeyi < %0,7'dir ve 0,01 ila 25 mcg/mL aralığında konsantrasyondan bağımsızdır. Klinik çalışmalar sırasında alınan numunelerden, tenofovir alafenamidin insan plazma proteinlerine *eks vivo* bağlanma düzeyinin yaklaşık %80 olduğu görülmüştür.

Biyotransformasyon

İnsanlarda biktegravirin majör klerens yolağı metabolizmadır. *In vitro* fenotipleme çalışmaları biktegravirin esasen CYP3A ve UGT1A1 ile metabolize edildiğini göstermiştir. Tek bir oral doz [14 C]-biktegravir uygulamasını takiben, dışkıdan geri kazanılan dozun ~%60'ı değişmemiş ana ilaç, desfluoro-hidroksi-BIC-sistein-konjugatı ve diğer minör oksidatif metabolitlerden oluşmuştur. Dozun yüzde otuz beşi idrardan geri kazanılmış ve esasen biktegravir glukuronür ve diğer minör oksidatif metabolitler ve bunların faz II konjugatlarından oluşmuştur. Değişmemiş ana ilacın renal klerensi minimum olmuştur.

[14 C]-emtrisitabin uygulamasının ardından, idrarda (~ %86) ve dışkıda (~ %14) emtrisitabin dozu tamamen geri kazanılmıştır. Dozun yüzde on üçü, idrarda üç varsayılan metabolit olarak geri kazanılmıştır. Emtrisitabinin biyotransformasyonu, tiyol parçacığının 3'-sülfoksit diastereomer (dozun ~ %9'u) oluşturacak şekilde oksidasyonunu ve 2'-O-glukuronid (dozun ~ %4'ü) oluşturacak şekilde glukuronik asitle konjugasyonu kapsamaktadır. Başka bir metabolit tanımlanamamıştır.

Metabolizma tenofovir alafenamid için insanlarda majör bir eliminasyon yolağıdır ve oral dozun > %80'inden sorumludur. *In vitro* çalışmalarda tenofovir alafenamidin PBMC'lerde (lenfositler ve diğer HIV hedef hücreleri dahil) ve makrofajlarda katepsin A tarafından tenofovire (majör metabolit) metabolize edildiğı ve hepatositlerde de karboksilesteraz-1 tarafından metabolize edildiğı gösterilmiştir. Tenofovir alafenamid *in vivo* olarak hücrelerin içinde hidrolize olarak tenofoviri (majör metabolit) oluşturur, tenofovir de aktif metabolit olan tenofovir difosfata fosforile olur. İnsanlardaki klinik çalışmalarda 25 mg'lık oral tenofovir alafenamid dozu ile 245 mg'lık oral tenofovir disoproksil fumarat dozuna kıyasla PBMC'lerde > 4 kat yüksek tenofovir difosfat konsantrasyonu ve plazmada > %90 düşük tenofovir konsantrasyonu elde edilmiştir.

Eliminasyon

Biktegravir esasen hepatik metabolizması aracılığıyla elimine edilir. Bozulmamış biktegravirin renal yoldan atılması minör bir yoldur (dozun ~%1'i). Biktegravir'in plazma biktegravir yarılanma ömrü 17,3 saat olmuştur.

Emtrisitabin esasen böbrekler tarafından hem glomerüler filtrasyon hem de aktif tübüler sekresyon yoluyla atılır. Emtrisitabin'in plazma yarılanma ömrü yaklaşık 10 saat olmuştur.

Tenofovir alafenamid tenofovire metabolize olduktan sonra elimine olur. Tenofovir alafenamid ve tenofoviri medyan (ortanca) plazma yarılanma ömür süreleri sırasıyla 0,51 ve 32,37 saattir. Tenofovir böbrekler tarafından hem glomerüler filtrasyon hem de aktif tübüler sekresyon yoluyla elimine edilir. Bozulmamış tenofovir alafenamidin renal yoldan atılması minör bir yoldur, dozun %1'den azı idrarda elimine olur.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum

Biktegravirin çoklu doz farmakokinetiğı 25 ila 100 mg doz aralığında dozla orantılıdır. Emtrisitabinin çoklu doz farmakokinetiğı 25 ila 200 mg doz aralığında doza orantılıdır. Tenofovir alafenamid maruziyetleri 8 mg ila 125 mg doz aralığında doza orantılıdır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Karaciğer yetmezliğı

Orta şiddette karaciğer yetmezliğı olan gönüllülerde biktegravirin farmakokinetiğinde klinik olarak anlamlı değişiklikler gözlenmemiştir. Emtrisitabinin farmakokinetiğı, karaciğer yetmezliğı olan gönüllülerde araştırılmamıştır; ancak, emtrisitabin karaciğer enzimleriyle anlamlı ölçüde metabolize olmaz, dolayısıyla karaciğer yetmezliğinin etkisinin sınırlı olması beklenir. Hafif, orta düzeyde veya şiddetli karaciğer yetmezliğı olan hastalarda tenofovir alafenamid veya metaboliti tenofoviri farmakokinetiğinde klinik olarak anlamlı değişiklikler gözlenmemiştir.

Böbrek yetmezliğı

Şiddetli Böbrek yetmezliğı (tahmini kreatinin klerensi ≥ 15 ve < 30 mL/dakika)

Faz 1 çalışmalarında sağlıklı gönüllüler ile şiddetli böbrek yetmezliğı olan gönüllüler (tahmini CrCl ≥ 15 mL/dak ve < 30 mL/dak) arasında biktegravir, tenofovir alafenamid veya tenofovir farmakokinetiğı açısından klinik olarak anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir. Emtrisitabinin ayrı bir Faz 1 çalışmasında, şiddetli böbrek yetmezliğı (CrCl < 30 mL/dak) (33,7 mcg•sa/mL) olan hastalarda ortalama sistemik emtrisitabin maruziyeti, böbrek fonksiyonu normal (11,8 mcg•sa/mL) olan gönüllülerden yüksek olmuştur. Tahmini kreatinin klerensi ≥ 15 mL/dak ve < 30 mL/dak olan gönüllülerde BIKTARVY'nin güvenliliğı belirlenmemiştir.

Son Evre Böbrek Hastalığı (tahmini kreatinin klerensi < 15 mL/dakika)

GS-US-292-1825 çalışmasında elvitegravir + kobisistat ile kombinasyon halinde sabit dozlu kombinasyon tablet olarak emtrisitabin + tenofovir alafenamid alan son evre böbrek hastalığı olan (tahmini CrCl < 15 mL/dak) ve kronik olarak hemodiyalize giren 12 hastada emtrisitabin ve tenofovirin maruziyetleri, böbrek fonksiyonu normal olan hastalara göre önemli derecede yüksek olmuştur. Son evre böbrek hastalığı olan ve kronik hemodiyalize giren hastalarda tenofovir alafenamid farmakokinetiğinde, böbrek fonksiyonu normal olan hastalara göre klinik olarak anlamlı farklar olmamıştır. GS-US-292-1825 çalışmasının uzatma fazında, son evre böbrek hastalığı olan ve BIKTARVY alan hastalarda böbrek fonksiyonu normal olan hastalara kıyasla daha düşük biktgravirin çukur plazma konsantrasyonunun (C_{trough}) daha düşük olduğu gözlenmiştir, ancak bu fark klinik olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu çalışmada son evre böbrek hastalığı olan ve kronik hemodiyalize giren hastalarda ek advers reaksiyonlar saptanmamıştır (bkz. bölüm 4.8).

Son evre böbrek hastalığı (tahmini CrCl < 15 mL/dak) olan fakat kronik hemodiyalize girmeyen hastalarda biktgravir, emtrisitabin veya tenofovir alafenamidle ilgili farmakokinetik veriler yoktur. BIKTARVY'nin güvenliliği bu hastalarda belirlenmemiştir.

Yaş, cinsiyet ve ırk

Biktgravir, emtrisitabin ve tenofovirin farmakokinetiği yaşlılarda (≥ 65 yaş) tam olarak değerlendirilmemiştir. Yetişkin çalışmalarından elde edilen havuzlanmış farmakokinetik veriler kullanılarak yapılan popülasyon analizlerinde biktgravir, emtrisitabin veya tenofovir alafenamid maruziyetlerinde yaş, cinsiyet veya ırktan kaynaklanan klinik olarak anlamlı farklılıklar tespit edilmemiştir.

Pediyatrik popülasyon

B/F/TAF 50 mg/200 mg/25 mg dozunu alan 6-12 yaş arası (≥ 25 kg) 50 çocukta elde edilen ortalama biktgravir C_{maks} ve emtrisitabin ve tenofovir alafenamid maruziyetleri (EAA ve/veya C_{maks}), Çalışma GS-US-380-1474'te genellikle yetişkinlerdeki maruziyetlerden daha yüksektir. Çocuklarda, adolesanlarda ve yetişkinlerde biktgravir, emtrisitabin, tenofovir alafenamid ve tenofovir maruziyetleri Tablo 5'te sunulmuştur.

Tablo 5: Çocuklarda, Adolesanlarda ve Yetişkinlerde Biktgravir, Emtrisitabin, Tenofovir Alafenamid ve Tenofovir Maruziyetleri

	6-12 yaş arası çocuklar ≥ 25 kg ^a	12-18 yaş arası adolesanlar ≥ 35 kg ^a	Yetişkinler ^b
	B/F/TAF (50 mg/200 mg/25 mg)		
	n = 25	n = 24	n = 77
BIC			
EAA _{çukur} (ng*saat/mL)	121 034,2 (36,4)	109 668,1 (30,6)	94 227,1 (34,7)
C_{maks} (ng/mL)	10 988,8 (28,3)	8 087,1 (29,9)	6 801,6 (30,1)
$C_{çukur}$ (ng/mL)	2 366,6 (78,8) ^c	2 327,4 (48,6)	2 256,7 (47,3) ^f
FTC			
EAA _{çukur} (ng*saat/mL)	17 565,1 (36,9)	13 579,1 (21,7)	12 293,6 (29,2)
C_{maks} (ng/mL)	3 888,4 (31)	2 689,2 (34)	2 127 (34,7)

C _{çukur} (ng/mL)	226,7 (322,8) ^c	64,4 (25)	96 (37,4) ^h
TAF			
EAA _{çukur} (ng*saat/mL)	434,5 (94,9) ^d	347,9 (113,2) ^e	229,3 (63)
C _{maks} (ng/mL)	581,8 (99,9) ^c	333,9 (110,6)	276,5 (62,4)
C _{çukur} (ng/mL)	N/A	N/A	N/A
TFV			
EAA _{çukur} (ng*saat/mL)	427,7 (28,5) ^d	333,5 (31,5)	292,6 (27,4) ^h
C _{maks} (ng/mL)	35,5 (89) ^c	24 (64,2)	15,2 (26,1) ^h
C _{çukur} (ng/mL)	14 (30,2) ^c	11,1 (32,4)	10,6 (28,5) ^h

BIC = biktgravir; FTC = emtrisitabin; TAF = tenofovir alafenamid fumarat; TFV = tenofovir

N/A = uygulanamaz; %CV = varyasyon yüzde katsayısı

Veriler ortalama (%CV) olarak sunulmuştur.

a Çalışma GS-US-380-1474'ten elde edilen yoğun PK verileri

b BIC, FTC ve TAF PK maruziyetleri için GS-US-380-1489, GS-US-380-1490, GS-US-380-1844, GS-US-380-1878 Çalışmalarından elde edilen yoğun PK verileri ve TFV PK maruziyetleri için GS-US-292-0104 ve GS-US-292-0111 Çalışmalarından elde edilen popülasyon PK verileri

c n = 24

d n = 22

e n = 23

f n = 75

g n = 74

h n = 841

Gebelik

Biktgravir, emtrisitabin ve tenofovir alafenamidin plazma maruziyetlerinin gebelik sırasında doğum sonrasına kıyasla daha düşük olduğu; öte yandan, doğum sonrası maruziyetlerin genel olarak gebe olmayan yetişkinlerdekinden daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Tablo 6). Maruziyetler genellikle gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterleri arasında benzerlik sergilemiş; ayrıca, maruziyetlerin genel olarak doğum sonrası 6. ve 12. haftalar arasında da benzer olduğu görülmüştür. Biktgravir, emtrisitabin ve tenofovir alafenamidin maruziyet-yanıt ilişkilerine dayalı olarak, gebelik sırasındaki maruziyet değişikliklerinin klinik açıdan anlamlı olduğu düşünülmemekte; ancak, gebe hastalarda birlikte uygulanan polivalan katyon içerikli takviyeler veya oral ilaçlar için spesifik dozaj ayarlamaları önerilmektedir (bkz. bölüm 4.5).

Tablo 6: Gebe Olmayan HIV-1'li Yetişkinlerdeki Önceki Verilere Kıyasla HIV ile Enfekte, Virolojik Olarak Baskılanmış Gebe Kadınlarda Biktgravir, Emtrisitabin ve Tenofovir Alafenamidin Üçüncü Trimesterde ve Doğum Sonrası 12. Haftada Kararlı Durum FK Parametreleri

Parametre Ortalama (%CV)	Üçüncü Trimester (N=30)	Doğum sonrası 12. hafta (N=32)	Gebe Olmayan HIV-1'li Yetişkinler
Biktgravir			
C _{maks} (µg/mL)	5.37 (25.9)	11.0 (24.9)	6.15 (22.9) ^b
EAA _{tau} (µg*sa /mL)	60.2 (29.1)	148 (28.5)	102 (26.9) ^b

Bağlanmamış EAA _{tau} ^a (µg•sa /mL)	0.219 (33.9)	0.374 (32.2)	N/A
C _{taban} (µg/mL)	1.07 (41.7)	3.64 (34.1)	2.61 (35.2) ^b
Emtrisitabin			
C _{maks} (µg/mL)	2.59 (26.5)	3.36 (26.9)	2.13 (34.7) ^c
EAA _{tau} (µg•sa /mL)	10.4 (20.3)	15.3 (21.9)	12.3 (29.2) ^c
C _{taban} (µg/mL)	0.05 (27.2)	0.08 (33.7)	0.096 (37.4) ^c
Tenofovir Alafenamid			
C _{maks} (µg/mL)	0.27 (42.1)	0.49 (52.5)	0.121 (15.4) ^d
EAA _{tau} (µg•sa /mL)	0.21 (45.0)	0.30 (31.8)	0.142 (17.3) ^d
Bağlanmamış EAA _{tau} ^a (µg•sa /mL)	0.016 (28.4)	0.017 (23.4)	N/A

CV = varyasyon katsayısı; N/A = uygulanamaz

a Ayrı ayrı EAA_{tau} tahminlerinin, % bağlanmamış fraksiyon kullanılarak düzeltilmesiyle hesaplanmıştır.

b 1489, 1490, 1844 ve 1878 Çalışmalarının popülasyon FK analizine dayalıdır, N=1193.

c 1489, 1490, 1844 ve 1878 Çalışmalarının yoğun FK analizine dayalıdır, N=77.

d 1489 ve 1490 Çalışmalarının popülasyon FK analizine dayalıdır, N=486.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Biktegravir geleneksel genotoksisite analizlerinde mutajenik veya klastojenik bulunmamıştır.

Biktegravir 6 aylık bir rasH2 transgenik fare çalışmasında (önerilen insan dozunda insanlardaki maruziyetin sırasıyla 15 ve 23 katı maruziyetlerle sonuçlanan, erkeklerde 100 mg/kg/gün ve kadınlarda 300 mg/kg/gün'e kadar dozlarda) ve 2 yıllık bir sıçan çalışmasında da (insanlardaki maruziyetin yaklaşık 31 katı maruziyetlerle sonuçlanan 300 mg/kg/gün'e kadar dozlarda) karsinojenik değildir.

Maymunlarda yapılan biktegravir çalışmaları toksisitenin birincil hedef organının karaciğer olduğunu ortaya koymuştur. Hepatobiliyer toksisite, insanlarda, önerilen insan dozunun yaklaşık 16 katı maruziyetlerle sonuçlanan ve 4 haftalık toparlanma döneminden sonra kısmen reversibl olan 1000 mg/kg/gün dozajında yapılan 39 haftalık bir çalışmada açıklanmıştır.

Hayvanlar üzerinde biktegravir ile yapılan çalışmalarda teratojenisite veya üreme fonksiyonu üzerinde etki gösterdiğine dair bir kanıt elde edilmemiştir. Gebelikleri sırasında biktegravirle tedavi edilen anne sıçan ve tavşanların yavrularında gelişimsel sonlanım noktalarında toksikolojik olarak anlamlı etkiler görülmemiştir.

Güvenlilik farmakolojisi, tekrarlı doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel, üreme ve gelişim toksisitesi üzerine geleneksel çalışmalara dayalı klinik dışı emtrisitabin verileri insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamaktadır. Emtrisitabin, farelerde ve sıçanlarda düşük karsinojenik potansiyel göstermiştir.

Sıçanlar ve köpeklerde yapılan klinik olmayan tenofovir alafenamid çalışmaları, toksisitenin birincil hedef organları olarak kemik ve böbrekleri işaret etmiştir. Kemik toksisitesi sıçanlarda ve köpeklerde B/F/TAF uygulamasından sonra beklenenden en az 43 kat yüksek tenofovir maruziyetlerinde düşük kemik mineral yoğunluğu şeklinde gözlenmiştir. Köpeklerin gözlerinde, B/F/TAF uygulamasından sonra beklenenden sırasıyla yaklaşık 14 kat ve 43 kat yüksek tenofovir alafenamid ve tenofovir maruziyetlerinde minimal histiosit infiltrasyonu vardır.

Tenofovir alafenamid, geleneksel genotoksisite analizlerinde mutajenik veya klastojenik bulunmamıştır.

Fareler ve sıçanlarda tenofovir alafenamid uygulamasının ardından, tenofovir disoprosil fumarat uygulamasına kıyasla daha az bir tenofovir maruziyeti olduğundan, karsinojenisite çalışmaları ve bir sıçan peri-postnatal çalışması yalnızca tenofovir disoprosil fumarat kullanılarak yapılmıştır. Karsinojenik potansiyel ve üreme ve gelişim toksisitesi üzerine geleneksel çalışmalarda insanlar için özel bir tehlike ortaya çıkmamıştır. Sıçanlar ve tavşanlarda üreme toksisitesi çalışmaları çiftleşme, fertilité, gebelik veya fetal parametrelerde hiçbir etki ortaya koymamıştır. Bununla birlikte, bir peri-postnatal toksisite çalışmasında maternal toksik dozlarda tenofovir disoprosil fumarat yavruların viabilite indeksini ve vücut ağırlığını azaltmıştır.

6. FARMASÖTİK BİLGİLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği:

Mikrokristalin selüloz (E460)

Kroskarmelloz sodyum (E468)

Magnezyum stearat (E470b)

Kaplama maddesi:

Polivinil alkol (E203)

Titanyum dioksit (E171)

Makrogol (E1521)

Talk (E553b)

Kırmızı demir oksit (E172)

Siyah demir oksit (E172)

6.2 Geçimsizlikler

Uygulanabilir değildir.

6.3 Raf ömrü

36 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel önlemler

30°C altındaki oda sıcaklığında ve nemden korumak için orijinal ambalajı içinde saklanmalıdır. Şişe sıkıca kapalı olarak saklanmalıdır. Şişe ağzının üzerindeki alüminyum folyonun yırtılmış veya kayıp olması halinde ilacı kullanmayın.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, çocuk emniyetli, alüminyum folyo astarlı polipropilen (PP) beyaz kapak ile kapatılmış, silika jel desikan ve poliester sarmal bulunan, 30 film kaplı tablet içeren 100 mL yüksek yoğunluklu polietilen (HDPE) beyaz şişe.

Şu ambalaj boyutları bulunmaktadır: içinde 30 film kaplı tablet bulunan 1 şişe içeren kutular ve 90 adet (30'luk 3 şişe) film kaplı tablet içeren kutular.

Tüm ambalaj boyutları piyasaya sürülmemiş olabilir.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmayan tüm tıbbi ürün veya atık maddeler “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri” uyarınca imha edilmelidir.

7. RUHSATI SAHİBİ

Gilead Sciences İlaç Tic. Ltd. Şti.

İçerenköy Mah. Umut Sk. Quick Tower Sitesi No: 10-12 İç Kapı No: 21

Ataşehir/İstanbul

Tel: 0216 559 03 00

Faks: 0216 504 87 39

8. RUHSAT NUMARASI

2021/498

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 08.12.2021

Ruhsat yenileme tarihi: 04.12.2023

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ