GILEAD

Biktarvy® 30 mg/120 mg/15 mg Filmtabletten
Biktarvy® 50 mg/200 mg/25 mg Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält Bictegravir-Natrium, entsprechend 30 mg Bictegravir, 120 mg Emtricitabin und Tenofoviralafenamidfumarat, entsprechend 15 mg Tenofoviralafenamid.

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält Bictegravir-Natrium, entsprechend 50 mg Bictegravir, 200 mg Emtricitabin und Tenofoviralafenamidfumarat, entsprechend 25 mg Tenofoviralafenamid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg Filmtabletten

Rosafarbene kapselförmige Filmtablette. Auf der einen Seite der Tablette ist „BVY“ aufgeprägt und auf der anderen Seite befindet sich eine Bruchkerbe. Jede Tablette misst ca. 14 mm × 6 mm. Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg Filmtabletten

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 einer Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 2 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 14 kg angewendet. 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

Pädiatrische Patienten ab 2 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 14 kg und weniger als 25 kg
Einnahme einer 30 mg/120 mg/15 mg Tablette einmal täglich.

Erwachsene und pädiatrische Patienten mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg
Einnahme einer 50 mg/200 mg/25 mg 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.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten
Eine Dosisanpassung von Biktarvy bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren ist nicht erforderlich (siehe Abschnitte 4.8 und 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).

Nierenfunktionsstörung
Eine Dosisanpassung von Biktarvy bei Patienten mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg und mit einer geschätzten Kreatinin-Clearance (CrCl) von ≥ 30 ml/min ist nicht erforderlich.

Es ist keine Dosisanpassung von Biktarvy bei erwachsenen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (geschätzte Kreatinin-Clearance < 15 ml/Minute), die eine chronische Hämodialyse erhalten, erforderlich. Die Anwendung von Biktarvy sollte bei diesen Patienten jedoch im Allgemeinen vermieden werden und nur dann erfolgen, wenn angenommen wird, dass der potenzielle Nutzen die potenziellen Risiken überwiegt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). An Hämodialyse-Tagen ist Biktarvy nach Abschluss der Hämodialysebehandlung zu verabreichen.

Die Einleitung einer Behandlung mit Biktarvy sollte bei Patienten mit einer geschätzten Kreatinin-Clearance von ≥ 15 ml/min und < 30 ml/min oder < 15 ml/min bei Patienten ohne chronische Hämodialyse vermieden werden, da die Sicherheit von Biktarvy bei diesen Populationen nicht erwiesen ist (siehe Abschnitt 5.2).

Es liegen keine Daten vor, die Dosierungsempfehlungen für Patienten mit einem Körpergewicht von < 35 kg und Nierenfunktionsstörungen oder für pädiatrische Patienten unter 18 Jahren mit terminaler Niereninsuffizienz erlauben.

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Biktarvy bei Kindern unter 2 Jahren oder mit einem Körpergewicht von weniger als 14 kg 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).
Aufgrund des bitteren Geschmacks wird empfohlen, die Filmtabletten nicht zu zerkauen oder zu zerkleinern. Patienten, die nicht in der Lage sind, die Tablette im Ganzen zu schlucken, können die Tablette in zwei Hälften teilen und diese nacheinander einnehmen, um sicherzustellen, dass die ganze Dosis unverzüglich eingenommen wird.

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

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 und das Gewicht erwiesen. 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 und Autoimmunhepatitis) 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 Gelenkbeschwerden und -schmerzen, Gelenksteife oder Schwierigkeiten bei Bewegungen den Arzt aufzusuchen.

Nephrotoxizität

Nach der Markteinführung wurden in Zusammenhang mit Tenofoviralafenamid-haltigen Arzneimitteln Fälle von Nierenfunktionsstörungen, einschließlich akuten Nierenversagens und proximaler renaler Tubulopathie, berichtet. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei langfristiger Einnahme von Tenofoviralafenamid die niedrigen Tenofovir-Spiegel potenziell zu einem Risiko für Nephrotoxizität führen (siehe Abschnitt 5.3).

Es wird empfohlen, bei allen Patienten vor oder bei Therapiebeginn mit Biktarvy die Nierenfunktion zu bestimmen und auch während der Therapie bei allen Patienten zu überwachen, sofern klinisch angemessen. Bei Patienten, die eine klinisch signifikante Abnahme der Nierenfunktion entwickeln oder bei denen Hinweise auf eine proximale renale Tubulopathie vorliegen, sollte ein Absetzen von Biktarvy in Erwägung gezogen werden.

Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz unter chronischer Hämodialyse

Die Anwendung von Biktarvy sollte bei Erwachsenen mit terminaler Niereninsuffizienz (geschätzte CrCl < 15 ml/min) unter chronischer Hämodialyse im Allgemeinen vermieden werden, kann jedoch dann erfolgen, wenn der potenzielle Nutzen die potenziellen Risiken überwiegt (siehe Abschnitt 4.2). In einer Studie mit Emtricitabin + Tenofoviralafenamid in Kombination mit Elvitegravir + Cobicistat als Fixdosiskombinationstablette (E/C/F/TAF) bei HIV-1-infizierten Erwachsenen mit terminaler Niereninsuffizienz (geschätzte CrCl < 15 ml/min) unter chronischer Hämodialyse hielt die Wirksamkeit über einen Zeitraum von 96 Wochen an, jedoch war die Emtricitabin-Exposition signifikant höher als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Die Wirksamkeit blieb auch in der Verlängerungsphase der Studie erhalten, in der 10 Patienten für einen Zeitraum von 48 Wochen auf Biktarvy umgestellt wurden. Obwohl keine zusätzlichen Nebenwirkungen identifiziert wurden, sind die Auswirkungen einer erhöhten Emtricitabin-Exposition unklar (siehe Abschnitte 4.8 und 5.2).

Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln oder Ergänzungsmitteln

Biktarvy darf im Nüchternzustand nicht gleichzeitig mit Antazida, oralen Arzneimitteln oder Ergänzungsmitteln, die Magnesium, Aluminium, Zink oder Eisen enthalten, eingenommen werden. Biktarvy muss mindestens 2 Stunden vor, oder mit Nahrung 2 Stunden nach, Antazida, oralen Arzneimitteln oder Ergänzungsmitteln, die Magnesium und/oder Aluminium enthalten, eingenommen werden. Biktarvy muss mindestens 2 Stunden vor der Einnahme von eisen- und/oder zinkhaltigen Ergänzungsmitteln oder kann zu jeder Zeit zusammen mit Nahrung eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Bei schwangeren Patientinnen werden bei gleichzeitiger Einnahme von polyvalenten kationenhaltigen Antazida, oralen Arzneimitteln oder Ergänzungsmitteln Dosisanpassungen empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

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

Biktarvy darf nicht gleichzeitig mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angewendet werden.

Kinder und Jugendliche

Bei Patienten im Alter von 3 bis < 12 Jahren, die über einen Zeitraum von 48 Wochen Tenofoviralafenamid-haltige Arzneimittel erhalten haben, wurde über eine verringerte Knochenmineraldichte (*Bone Mineral Density*, BMD) (≥ 4 %) in der Wirbelsäule und im Gesamtkörper ohne Kopf (*Total Body Less Head*, TBLH) berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die langfristigen Auswirkungen der BMD-Veränderungen auf den wachsenden Knochen, einschließlich des Frakturrisikos, bleiben unklar. Es wird ein multidisziplinärer Ansatz empfohlen, um die geeignete Überwachung während der Behandlung festzulegen.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

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 Tenofoviralafenamid, Tenofovirdisoproxil, 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 verursachte 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.

Tenofoviralafenamid

Tenofoviralafenamid 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 Tenofoviralafenamid beeinflussen. Es ist zu erwarten, dass Arzneimittel, die die P-gp-Aktivität induzieren (z. B. Rifabutin, Carbamazepin, Phenobarbital), die Resorption von Tenofoviralafenamid vermindern und so die Plasmakonzentration von Tenofoviralafenamid 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 Tenofoviralafenamid erhöhen.

Tenofoviralafenamid 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 %).

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, Methadon, Naloxon, Norbuprenorphin, Omeprazol oder Rosuvastatin.

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_{max}, C_{min}**	**Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Biktarvy**
PFLANZLICHE ARZNEIMITTEL		
Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) (Induktion von CYP3A, UGT1A1 und P-gp)	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Biktarvy untersucht. Die gleichzeitige Anwendung kann zu einer Abnahme der Plasmakonzentrationen von Bictegravir und Tenofoviralafenamid führen.	Aufgrund der Wirkung von Johanniskraut auf die Bictegravir-Komponente von Biktarvy ist die gleichzeitige Anwendung mit Johanniskraut kontraindiziert.
ANTIINFEKTIVA		
Antimykobakterielle Arzneimittel		
Rifampicin (600 mg einmal täglich), Bictegravir[1] (Induktion von CYP3A, UGT1A1 und P-gp)	Bictegravir: AUC: ↓ 75 % C_{max}: ↓ 28 % Wechselwirkung mit Tenofoviralafenamid wurde nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von Rifampicin kann zu einer Abnahme der Plasmakonzentrationen von Tenofoviralafenamid führen.	Aufgrund der Wirkung von Rifampicin auf die Bictegravir-Komponente von Biktarvy ist die gleichzeitige Anwendung kontraindiziert.
Rifabutin (300 mg einmal täglich), Bictegravir[1] (Induktion von CYP3A und P-gp)	Bictegravir: AUC: ↓ 38 % C_{min}: ↓ 56 % C_{max}: ↓ 20 % Wechselwirkung mit Tenofoviralafenamid wurde nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von Rifabutin kann zu einer Abnahme der Plasmakonzentrationen von Tenofoviralafenamid führen.	Aufgrund der zu erwartenden Abnahme der Tenofoviralafenamid-Konzentration wird die gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen.
Rifapentin (Induktion von CYP3A und P-gp)	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Biktarvy untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von Rifapentin kann zu einer Abnahme der Plasmakonzentrationen von Bictegravir und Tenofoviralafenamid führen.	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.

Fortsetzung auf Seite 4

Fortsetzung Tabelle 1

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
ANTIINFEKTIVA		
Antivirale Arzneimittel gegen HIV-1		
Atazanavir (300 mg einmal täglich), Cobicistat (150 mg einmal täglich), Bictegravir[1] (Inhibition von CYP3A, UGT1A1 und P-gp/BCRP)	Bictegravir: AUC: ↑ 306 % C_{max}: ↔	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.
Atazanavir (400 mg einmal täglich), Bictegravir[1] (Inhibition von CYP3A und UGT1A1)	Bictegravir: AUC: ↑ 315 % C_{max}: ↔	
Antivirale Arzneimittel gegen das Hepatitis-C-Virus		
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg einmal täglich), Bictegravir/Emtricitabin/ Tenofoviralafenamid[2]	Bictegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Tenofoviralafenamid: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Ledipasvir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Sofosbuvir-Metabolit GS-331007: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	Eine Dosisanpassung ist bei gleichzeitiger Anwendung nicht erforderlich.
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400/100/100 + 100 mg[3] einmal täglich), Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid (Inhibition von P-gp/BCRP)	Bictegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Tenofoviralafenamid: AUC: ↑ 57 % C_{max}: ↑ 28 % Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Sofosbuvir-Metabolit GS-331007: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Voxilaprevir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	Eine Dosisanpassung ist bei gleichzeitiger Anwendung nicht erforderlich.

Fortsetzung auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle 1

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**
ANTIINFEKTIVA		
Antimykotika		
Voriconazol (300 mg zweimal täglich), Bictegravir[1] (Inhibition von CYP3A)	Bictegravir: AUC: ↑ 61 % C_{max}: ↔	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 Bictegravir erhöhen.	
Makrolide		
Azithromycin Clarithromycin (Inhibition von P-gp)	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von Azithromycin oder Clarithromycin kann die Plasmakonzentrationen von Bictegravir erhöhen.	Aufgrund der potenziellen Auswirkungen dieser Arzneimittel auf die Bictegravir-Komponente von Biktarvy ist Vorsicht geboten.
ANTIKONVULSIVA		
Carbamazepin (titriert von 100 mg bis 300 mg zweimal täglich), Emtricitabin/Tenofoviralafenamid[4] (Induktion von CYP3A, UGT1A1 und P-gp)	Tenofoviralafenamid: AUC: ↓ 54 % C_{max}: ↓ 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 Tenofoviralafenamid führen.	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.
ANTAZIDA, ERGÄNZUNGSMITTEL UND GEPUFFERTE ARZNEIMITTEL		
Magnesium-/Aluminiumhaltige säurebindende Suspension (20 ml Einzeldosis[5]), Bictegravir (Chelatisierung mit polyvalenten Kationen)	Bictegravir (säurebindende Suspension 2 Stunden vorher, nüchtern): AUC: ↓ 52 % C_{max}: ↓ 58 % Bictegravir (säurebindende Suspension 2 Stunden später, nüchtern): AUC: ↔ C_{max}: ↔ Bictegravir (simultane Gabe, nüchtern): AUC: ↓ 79 % C_{max}: ↓ 80 % Bictegravir (simultane Gabe, mit Nahrung): AUC: ↓ 47 % C_{max}: ↓ 49 %	*Für nicht schwangere Patienten:* Biktarvy sollte aufgrund der zu erwartenden deutlichen Abnahme der Bictegravir-Exposition nicht zusammen mit magnesium- und/oder aluminiumhaltigen Antazida oder Ergänzungsmitteln eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.4). Biktarvy muss mindestens 2 Stunden vor, oder mit Nahrung 2 Stunden nach, magnesium- und/ oder aluminiumhaltigen Antazida oder Ergänzungsmitteln eingenommen werden. *Für schwangere Patientinnen:* Biktarvy muss mindestens 2 Stunden vor oder 6 Stunden nach der Einnahme von magnesium- und/oder aluminiumhaltigen Antazida oder Ergänzungsmitteln unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.
Zink (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.	*Für nicht schwangere Patienten:* Biktarvy muss mindestens 2 Stunden vor der Einnahme eines zinkhaltigen oralen Arzneimittels oder Ergänzungsmittels eingenommen werden oder kann zu jeder Zeit zusammen mit Nahrung eingenommen werden. *Für schwangere Patientinnen:* Biktarvy muss mindestens 2 Stunden vor oder 6 Stunden nach der Einnahme von zinkhaltigen oralen Arzneimitteln oder Ergänzungsmitteln eingenommen werden. Alternativ können Biktarvy und zinkhaltige orale Arzneimittel oder Ergänzungsmittel zu jeder Zeit zusammen mit Nahrung eingenommen werden.

Fortsetzung auf Seite 6

Fortsetzung Tabelle 1

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
ANTAZIDA, ERGÄNZUNGSMITTEL UND GEPUFFERTE ARZNEIMITTEL		
Eisenfumarat (324 mg Einzeldosis), Bictegravir (Chelatisierung mit polyvalenten Kationen)	Bictegravir (simultane Gabe, nüchtern): AUC: ↓ 63 % C_{max}: ↓ 71 % Bictegravir (simultane Gabe, mit Nahrung): AUC: ↔ C_{max}: ↓ 25 %	*Für nicht schwangere Patienten:* Biktarvy muss mindestens 2 Stunden vor der Einnahme eines eisenhaltigen oralen Arzneimittels oder Ergänzungsmittels eingenommen werden oder kann zu jeder Zeit zusammen mit Nahrung eingenommen werden. *Für schwangere Patientinnen:* Biktarvy muss mindestens 2 Stunden vor oder 6 Stunden nach der Einnahme von eisenhaltigen oralen Arzneimitteln oder Ergänzungsmitteln eingenommen werden. Alternativ können Biktarvy und eisenhaltige orale Arzneimittel oder Ergänzungsmittel zu jeder Zeit zusammen mit Nahrung eingenommen werden.
Calciumcarbonat (1.200 mg Einzeldosis), Bictegravir (Chelatisierung mit polyvalenten Kationen)	Bictegravir (simultane Gabe, nüchtern): AUC: ↓ 33 % C_{max}: ↓ 42 % Bictegravir (simultane Gabe, mit Nahrung): AUC: ↔ C_{max}: ↔	*Für nicht schwangere Patienten:* Biktarvy und calciumhaltige orale Arzneimittel oder Ergänzungsmittel können unabhängig von der Nahrungsaufnahme zusammen eingenommen werden. *Für schwangere Patientinnen:* Biktarvy muss mindestens 2 Stunden vor oder 6 Stunden nach der Einnahme von calciumhaltigen oralen Arzneimitteln oder Ergänzungsmitteln eingenommen werden. Alternativ können Biktarvy und calciumhaltige orale Arzneimittel oder Ergänzungsmittel zu jeder Zeit zusammen mit Nahrung eingenommen 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.
ANTIDEPRESSIVA		
Sertralin (50 mg Einzeldosis), Tenofoviralafenamid[6]	Tenofoviralafenamid: 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.
IMMUNSUPPRESSIVA		
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 Tenofoviralafenamid 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.
ORALE ANTIDIABETIKA		
Metformin (500 mg zweimal täglich), Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid (Inhibition von OCT2/MATE1)	Metformin: AUC: ↑ 39 % C_{min}: ↑ 36 % C_{max}: ↔	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.

Fortsetzung auf Seite 7

Fortsetzung Tabelle 1

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
ORALE KONTRAZEPTIVA		
Norgestimat (0,180/0,215/0,250 mg einmal täglich)/Ethinylestradiol (0,025 mg einmal täglich), Bictegravir[1]	Norelgestromin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Norgestrel: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Ethinylestradiol: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	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/Tenofoviralafenamid[4]		
SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Midazolam (2 mg, Sirup zur oralen Einnahme, Einzeldosis), Bictegravir/Emtricitabin/ Tenofoviralafenamid	Midazolam: AUC: ↔ C_{max}: ↔	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/Tenofoviralafenamid 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/Tenofoviralafenamid 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/Tenofoviralafenamid 150/150/200/10 mg einmal täglich durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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 oder Tenofoviralafenamid hin. Es liegen weitergehende Erfahrungen bei schwangeren Frauen vor (zwischen 300 und 1 000 Schwangerschaftsausgänge), die auf kein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität in Verbindung mit Bictegravir hinweisen.

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 Tenofoviralafenamid, getrennt voneinander verabreicht, ergaben keine Hinweise auf gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf Fertilitätsparameter, Schwangerschaft oder fetale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3).

In einer Studie mit schwangeren Frauen, die Biktarvy erhielten, war die Exposition gegenüber Bictegravir, Emtricitabin und Tenofoviralafenamid während der Schwangerschaft niedriger (siehe Abschnitt 5.2).

Aus diesem Grund darf Biktarvy während der Schwangerschaft angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko für das ungeborene Kind rechtfertigt. Desweiteren sollte die Viruslast entsprechend den etablierten Behandlungsrichtlinien besonders engmaschig überwacht werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Bictegravir in die Muttermilch übergeht. Emtricitabin geht in die Muttermilch über. Basierend auf den veröffentlichten Daten geht Tenofoviralafenamid in geringer Menge in die Muttermilch über. Es wird davon ausgegangen, dass die relative kindliche Dosis (RID; *relative infant dose*) weniger als 0,1 % der mütterlichen gewichtsadaptierten Dosis beträgt. In tierexperimentellen Studien wurde Bictegravir im Plasma von gesäugten Rattenjungen nachgewiesen, was wahrscheinlich auf vorhandenes Bictegravir in der Milch zurückzuführen ist; es wurden keine Auswirkungen bei den Rattenjungen beobachtet.

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 nicht 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 Tenofoviralafenamid auf das Paarungsverhalten und die Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

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

Biktarvy kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. 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

In klinischen Studien, in denen nicht-vorbehandelte Patienten Biktarvy erhielten, waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen in der doppelblinden Phase (Woche 144) Kopfschmerzen (5 %), Diarrhoe (5 %) und Übelkeit (4 %).

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die Beurteilung der Nebenwirkungen beruht auf den Sicherheitsdaten aller Phase-2- und -3-Studien zu Biktarvy und aus Erfahrungen nach der Markteinführung. In Tabelle 2 sind die Nebenwirkungen nach Systemorganklasse und Häufigkeit geordnet aufgeführt. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100) und selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000).

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 und Autoimmunhepatitis) vor, allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und

Tabelle 2: Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen[1]

Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Gelegentlich:	Anämie[2]
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig:	Depression, anormale Träume
Gelegentlich:	Suizidgedanken, Suizidversuch (vor allem bei Patienten mit Depression oder psychiatrischen Erkrankungen in der Vorgeschichte), Angst, Schlafstörungen
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig:	Kopfschmerzen, Schwindelgefühl
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig:	Diarrhoe, Übelkeit
Gelegentlich:	Erbrechen, Bauchschmerzen, Dyspepsie, Flatulenz
Leber- und Gallenerkrankungen	
Gelegentlich:	Hyperbilirubinämie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Gelegentlich:	Angioödem[3,4], Ausschlag, Pruritus, Urtikaria[4]
Selten:	Stevens-Johnson-Syndrom[5]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Gelegentlich:	Arthralgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig:	Müdigkeit
Untersuchungen	
Häufig:	Gewichtszunahme

[1] Mit Ausnahme von Angioödem, Anämie, Urtikaria und Stevens-Johnson-Syndrom (siehe Fußnoten 2 – 5) wurden alle Nebenwirkungen in klinischen Studien mit Biktarvy identifiziert. Die Angaben zu Häufigkeiten stammen aus der doppelblinden Phase (Woche 144) der klinischen Phase-3-Studien zu Biktarvy an nicht-vorbehandelten Patienten (GS-US-380-1489 und GS-US-380-1490).

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

[3] Diese Nebenwirkung wurde im Rahmen der Überwachung nach der Markteinführung für Emtricitabin-haltige Arzneimittel gemeldet.

[4] Diese Nebenwirkung wurde im Rahmen der Überwachung nach der Markteinführung für Tenofoviralafenamid-haltige Arzneimittel gemeldet.

[5] Diese Nebenwirkung wurde im Rahmen der Überwachung nach der Markteinführung für Biktarvy gemeldet. Die Häufigkeit wurde anhand von 3/X ermittelt, wobei X die kumulierte Anzahl der Patienten darstellt, die Biktarvy in klinischen Studien erhalten haben (N = 3963).

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 144 stabil. In den Studien GS-US-380-1489 und GS-US-380-1490 lag der mediane (Q1, Q3) Anstieg der Serumkreatininkonzentration bei 0,11 (0,03; 0,19) mg/dl (9,7 [2,7; 16,8] µmol/l), 0,11 (0,04; 0,19) mg/dl (9,7 [3,5; 16,8] µmol/l) und 0,12 (0,06; 0,21) mg/dl (10,6 [5,3; 18,6] µmol/l) vom Ausgangswert bis Woche 144 in den Gruppen Biktarvy, Abacavir/Dolutegravir/Lamivudin bzw. Dolutegravir + Emtricitabin/Tenofoviralafenamid. In den klinischen Studien kam es bei Patienten, die Biktarvy erhielten, bis Woche 144 nicht zu Abbrüchen aufgrund von renalen Nebenwirkungen.

Veränderungen des Bilirubinwerts
In den Studien GS-US-380-1489 und GS-US-380-1490 wurden unter Biktarvy zu Woche 144 bei 17 % der nicht-vorbehandelten Patienten Anstiege des Gesamtbilirubins beobachtet. Die Anstiege waren meist von Grad 1 (12 %) und Grad 2 (4 %) (≥ 1,0 bis 2,5 x obere Normgrenze [ULN]) und standen nicht mit hepatischen Nebenwirkungen oder anderen auf die Leber bezogenen Laboranomalien in Verbindung. Fünf Patienten, die Biktarvy erhielten (1 %), hatten Erhöhungen des Bilirubins 3. Grades, die als nicht mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend erachtet wurden. In den klinischen Studien mit Biktarvy kam es bis Woche 144 nicht zu Abbrüchen aufgrund von hepatischen Nebenwirkungen.

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit von Biktarvy wurde in einer offenen klinischen Studie (GS-US-380-1474) bei 50 HIV-1-infizierten Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 35 kg bis Woche 96 (48-wöchige Hauptphase und 48-wöchige Verlängerung), bei 50 Kindern im Alter von 6 bis < 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 25 kg bis Woche 96 (48-wöchige Hauptphase und 48-wöchige Verlängerung) sowie bei 22 Kindern im Alter von ≥ 2 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 14 bis < 25 kg bis Woche 24 untersucht. In dieser Studie wurden bei pädiatrischen Patienten mit HIV-1 im Alter von 2 Jahren und älter im Vergleich zu erwachsenen Patienten mit HIV-1 keine neuen Nebenwirkungen festgestellt. Daten zur Knochenmineraldichte wurden in dieser Studie nicht erhoben. Bei pädiatrischen Patienten, die andere Tenofoviralafenamid-haltige Arzneimittel über einen Zeitraum von 48 Wochen erhalten haben, wurde über eine Verringerung der BMD in der Wirbelsäule und im Gesamtkörper ohne Kopf (TBLH) von ≥ 4 % berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

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).

Ältere Patienten
In die Studien GS-US-380-1844, GS-US-380-1878 sowie die speziell in dieser Patientengruppe durchgeführte Studie GS-US-380-4449 mit Patienten ab einem Alter von 65 Jahren (mit Daten von 86 HIV-1-infizierten, virologisch supprimierten Studienteilnehmern im Alter von ≥ 65 Jahren) wurden 111 Patienten ab einem Alter von 65 Jahren eingeschlossen, die Biktarvy erhielten. Bei diesen Patienten wurden keine Unterschiede hinsichtlich des Sicherheitsprofils von Biktarvy beobachtet.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung
Die Sicherheit von Emtricitabin + Tenofoviralafenamid wurde in einer einarmigen, offenen klinischen Studie (GS-US-292-1825) untersucht, in der 55 virologisch supprimierte, HIV-1-infizierte Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz ($eGFR_{CG}$ < 15 ml/min) unter chronischer Hämodialyse Emtricitabin + Tenofoviralafenamid in Kombination mit Elvitegravir + Cobicistat als Fixdosiskombinationstablette über einen Zeitraum von 96 Wochen erhielten. In einer Verlängerungsphase der Studie GS-US-292-1825 wurden 10 Patienten für einen Zeitraum von 48 Wochen auf Biktarvy umgestellt. In dieser Studie wurden keine zusätzlichen Nebenwirkungen bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz unter chronischer Hämodialyse identifiziert (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Schwangerschaft
Biktarvy wurde in einer klinischen Studie mit 33 HIV-1-infizierten, virologisch supprimierten (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) schwangeren erwachsenen Frauen untersucht, die vom zweiten oder dritten Trimenon bis nach der Geburt einmal täglich 50 mg/200 mg/25 mg Biktarvy erhielten. Im Vergleich zum bekannten Sicherheitsprofil von Biktarvy bei HIV-1-infizierten Erwachsenen ergaben sich keine neuen Erkenntnisse zur Sicherheit.

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 nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Arzneimittel
und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: http://www.bfarm.de

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.

Tenofoviralafenamid ist ein Nukleotid-Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NtRTI) und Phosphonamidat-Prodrug von Tenofovir (2'-Desoxyadenosinmonophosphat-Analogon). Tenofoviralafenamid dringt in die Zellen ein; aufgrund der durch Cathepsin A vermittelten Hydrolyse wird seine Stabilität im Plasma erhöht und es wird intrazellulär aktiviert, wodurch Tenofoviralafenamid 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 Tenofovirdisoproxil ist. Anschließend wird das intrazelluläre Tenofovir zum pharmakologisch aktiven Metaboliten Tenofovirdiphosphat phosphoryliert. Tenofovirdiphosphat 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 µg/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 µM. 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 µM) und zeigte Aktivität gegen HIV-2 (EC_{50}-Werte lagen im Bereich von 0,007 bis 1,5 µM).

Die antivirale Wirkung von Tenofoviralafenamid 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 Tenofoviralafenamid lagen im Bereich von 2,0 bis 14,7 nM. In Zellkulturen zeigte Tenofoviralafenamid 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 Tenofoviralafenamid 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 Tenofoviralafenamid haben nach erweiterter Kultur keine hochgradige Resistenzentwicklung gezeigt.

In vivo
Bei nicht-vorbehandelten Patienten (Studien GS-US-380-1489 und GS-US-380-1490) konnten bis Woche 144 der doppelblinden Phase oder bis Woche 96 der offenen Verlängerungsphase bei keinem Patienten unter Biktarvy mit HIV-1-RNA ≥ 200 Kopien/ml zum Zeitpunkt des bestätigten virologischen Versagens oder bei vorzeitigem Absetzen der Studienmedikation therapiebedingte, HIV-1-assoziierte, genotypische oder phänotypische Resistenzen gegen Bictegravir, Emtricitabin oder Tenofoviralafenamid in der endgültigen Population für die Resistenzanalyse nachgewiesen werden (n = 11 mit Daten). Zum Zeitpunkt des Studieneintritts wies ein nicht-vorbehandelter Patient die vorbestehenden INSTI-Resistenz-assoziierten Mutationen Q148H + G140S sowie eine HIV-1-RNA von < 50 Kopien/ml im Zeitraum von Woche 4 bis zur Woche 144 auf. Darüber hinaus wiesen 6 Patienten die vorbestehende INSTI-Resistenz-assoziierte Mutation T97A auf; alle wiesen eine HIV-1-RNA von < 50 Kopien/ml in Woche 144 bzw. beim letzten Termin auf.

Bei virologisch supprimierten Patienten (Studien GS-US-380-1844 und GS-US-380-1878) konnte bei keinem Patienten unter Biktarvy mit HIV-1-RNA ≥ 200 Kopien/ml zum Zeitpunkt des bestätigten virologischen Versagens in Woche 48 oder bei vorzeitigem Absetzen der Studienmedikation therapiebedingte, HIV-1-assoziierte, genotypische oder phänotypische Resistenzen gegen Bictegravir, Emtricitabin

oder Tenofoviralafenamid in der endgültigen Population für die Resistenzanalyse nachgewiesen werden (n = 2).

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 ≤ 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 Integrase enthielten. 9 von diesen 14 Isolaten wiesen zusätzliche Mutationen an L74M, T97A oder E138A/K auf. In einer separaten Studie 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 nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitor(NNRTI)-resistente, 3 NRTI-resistente und 4 Proteaseinhibitor(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-Doppelinsertionsmutation oder einem Q151M-Mutationskomplex einschließlich K65R zeigte eine reduzierte Empfindlichkeit gegenüber Tenofoviralafenamid.

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 und 144 Wochen. Darüber hinaus sind zusätzliche Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten zu Erwachsenen verfügbar, die nach Woche 144 für weitere 96 Wochen in einer optionalen Verlängerungsphase dieser Studien unverblindet Biktarvy erhielten (n = 1025).

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 Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid (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 Schwarz und 3 % waren asiatischer Abstammung. Vierundzwanzig Prozent (24 %) der Patienten 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 $\log_{10}$ Kopien/ml (Spanne 1,3 – 6,6). Die mittlere CD4-Zellzahl zu Studienbeginn lag bei 460 Zellen/mm^3 (Spanne 0 – 1.636) und 11 % hatten eine CD4-Zellzahl von unter 200 Zellen/mm^3. 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-Zellzahl (weniger als 50 Zellen/µl, 50 – 199 Zellen/µl bzw. mehr oder 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 und 144 sind in Tabelle 3 dargestellt.

B/F/TAF war hinsichtlich des Erreichens einer HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml sowohl in Woche 48 als auch in Woche 144 im Vergleich zu Abacavir/Dolutegravir/Lamivudin bzw. zu Dolutegravir + Emtricitabin/Tenofoviralafenamid nicht unterlegen. Die Behandlungsergebnisse zwischen den Behandlungsgruppen 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-Zellzahl in Woche 144 gegenüber Studienbeginn bei jeweils 288, 317 bzw. 289 Zellen/mm^3 in den gepoolten B/F/TAF-, den Abacavir/Dolutegravir/Lamivudin- bzw. den Dolutegravir + Emtricitabin/Tenofoviralafenamid-Gruppen.

In der optionalen offenen 96-wöchigen Verlängerungsphase der Studien GS-US-380-1489 und GS-US-380-1490 wurden hohe Raten virologischer Suppression erreicht und aufrechterhalten.

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 Schwarz. Siebzehn Prozent (17 %) der Patienten 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^3 (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 Schwarz. Neunzehn Prozent (19 %) der Patienten waren hispanischer/lateinamerikanischer Abstammung. Die mittlere CD4-Zellzahl zu Studienbeginn lag bei 663 Zellen/mm^3 (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 3: Gepoolte virologische Ergebnisse der Studien GS-US-380-1489 und GS-US-380-1490 in Woche 48[a] und 144[b]

	Woche 48			Woche 144		
	B/F/TAF (n = 634)[c]	**ABC/DTG/3TC (n = 315)[d]**	**DTG + F/TAF (n = 325)[e]**	**B/F/TAF (n=634)[c]**	**ABC/DTG/3TC (n=315)[d]**	**DTG + F/TAF (n=325)[e]**
HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml	91 %	93 %	93 %	82 %	84 %	84 %
Unterschied zwischen Behandlungsgruppen (95 % KI) B/F/TAF vs. Vergleichspräparat	–	−2,1 % (−5,9 % bis 1,6 %)	−1,9 % (−5,6 % bis 1,8 %)	–	−2,7 % (−7,8 % bis 2,4 %)	−1,9 % (−7,0 % bis 3,1 %)
HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/ml[f]	3 %	3 %	1 %	3 %	3 %	3 %
Keine virologischen Daten im Woche-48- oder Woche-144-Fenster	6 %	4 %	6 %	16 %	13 %	13 %
Studienmedikation wegen unerwünschter Ereignisse oder Tod abgesetzt[g]	< 1 %	1 %	1 %	2 %	2 %	3 %
Studienmedikation aus anderen Gründen abgesetzt und letzter verfügbarer HIV-1-RNA-Wert < 50 Kopien/ml[h]	4 %	3 %	4 %	13 %	11 %	9 %
Keine Daten aus dem Zeitfenster, aber weiter unter Studienmedikation	2 %	< 1 %	1 %	1 %	< 1 %	1 %
Anteil (%) der Patienten mit HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml nach Untergruppen						
Nach Viruslast zu Studienbeginn						
≤ 100.000 Kopien/ml	92 %	94 %	93 %	82 %	86 %	84 %
> 100.000 Kopien/ml	87 %	90 %	94 %	79 %	74 %	83 %
Nach CD4-Zellzahl zu Studienbeginn						
< 200 Zellen/mm^3	90 %	81 %	100 %	80 %	69 %	91 %
≥ 200 Zellen/mm^3	91 %	94 %	92 %	82 %	86 %	83 %
HIV-1-RNA < 20 Kopien/ml	85 %	87 %	87 %	78 %	82 %	79 %

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

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

[b] Das Woche-144-Fenster reichte von Tag 967 bis Tag 1.050 (einschließlich).

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

[d] Studie GS-US-380-1489.

[e] Studie GS-US-380-1490.

[f] Umfasst Patienten, die im Woche-48- oder Woche-144-Zeitfenster ≥ 50 Kopien/ml hatten oder wegen ausbleibender oder nachlassender Wirksamkeit vorzeitig ausschieden (n=0) oder aus anderen Gründen als unerwünschten Ereignissen (UE), Tod oder ausbleibender/nachlassender Wirksamkeit ausschieden (B/F/TAF n = 12 und 15; ABC/DTG/3TC n = 2 und 7; DTG+F/TAF n = 3 und 6 in den Wochen 48 bzw. 144) und zu diesem Zeitpunkt eine Viruslast von ≥ 50 Kopien/ml hatten.

[g] 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.

[h] 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^3 bei Patienten, die auf B/F/TAF umgestellt wurden, und bei 4 Zellen/mm^3 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^3 bei Patienten, die auf B/F/TAF umgestellt wurden, und bei 0 Zellen/mm^3 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 waren 8 Patienten mit HIV-/HBV-Koinfektion zu Studienbeginn auf B/F/TAF randomisiert. In Woche 48 hatten 7 Patienten 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 Woche 144 hatten 5 Patienten eine HBV-Suppression und eine HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml. Für drei Patienten lagen zu Woche 144 keine Daten zur HBV-DNA vor (1 *lost to follow-up* ab Woche 48, 1 *lost to follow-up* nach Woche 72 und 1 *lost to follow-up* nach Woche 120).

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.

Schwangerschaft

In Studie GS-US-380-5310 wurden die Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit von einmal täglich verabreichtem B/F/TAF in einer offenen klinischen Studie mit virologisch supprimierten schwangeren erwachsenen Frauen mit HIV-1 ab dem zweiten oder dritten Trimenon bis nach der Geburt untersucht (n = 33). Bei allen 32 erwachsenen Teilnehmerinnen, welche die Studie abschlossen, wurde die Virussuppression während der Schwangerschaft, bei der Entbindung und bis zur 18. Woche post partum aufrechterhalten. Die mediane (Q1, Q3) CD4+-Zellzahl bei Studienbeginn betrug 558 (409, 720) Zellen/µl, und die mediane (Q1, Q3) Veränderung der CD4+-Zellzahl von Studienbeginn bis zur 12. Woche post partum betrug 159 (27, 296) Zellen/µl. Alle 29 neugeborenen Studienteilnehmer hatten bei der Geburt und/oder im Alter von 4 bis 8 Wochen negative/nicht nachweisbare HIV-1 PCR-Ergebnisse.

Kinder und Jugendliche

In der Studie GS-US-380-1474 wurden die Pharmakokinetik, Sicherheit und Wirksamkeit von B/F/TAF bei virologisch supprimierten Kindern und Jugendlichen mit HIV im Alter von 12 bis < 18 Jahren (≥ 35 kg) (n = 50), im Alter von 6 bis < 12 Jahren (≥ 25 kg) (n = 50) und im Alter von ≥ 2 Jahren (≥ 14 bis < 25 kg) (n = 22) untersucht.

Kohorte 1: Virologisch supprimierte Jugendliche (n = 50; 12 bis < 18 Jahre; ≥ 35 kg)

Bei Patienten in Kohorte 1 betrug das mittlere Alter 14 Jahre (Spanne: 12 bis 17), und das mittlere Körpergewicht zu Studienbeginn lag bei 51,7 kg (Spanne: 35 bis 123). 64 % waren weiblich, 27 % waren asiatischer Abstammung und 65 % waren

Tabelle 4: Virologische Ergebnisse der Studien GS-US-380-1844 und GS-US-380-1878 in Woche 48[a]

	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)**
HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml	94 %	95 %	92 %	89 %
Unterschied zwischen Behandlungsgruppen (95 % KI)	–1,4 % (–5,5 % bis 2,6 %)		3,2 % (–1,6 % bis 8,2 %)	
HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/ml[b]	1 %	< 1 %	2 %	2 %
Unterschied zwischen Behandlungsgruppen (95 % KI)	0,7 % (–1,0 % bis 2,8 %)		0,0 % (–2,5 % bis 2,5 %)	
Keine virologischen Daten im Woche-48-Fenster	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[c]	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.

Schwarz. Zu Studienbeginn lag die mediane CD4+-Zellzahl bei 750 Zellen/mm^3 (Spanne: 337 bis 1207) und der mediane prozentuale Anteil von CD4+-Zellen bei 33 % (Spanne: 19 % bis 45 %).

Nach Umstellung auf B/F/TAF blieben in Woche 48 98 % (49/50) der Patienten in Kohorte 1 weiterhin supprimiert (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml). Die mittlere Änderung der CD4+-Zellzahl in Woche 48 gegenüber dem Wert zu Studienbeginn betrug –22 Zellen/mm^3. Zwei von 50 Studienteilnehmern erfüllten die Kriterien für die Aufnahme in die Resistenzanalysepopulation bis Woche 48. Bis Woche 48 wurde keine Resistenzentwicklung gegenüber B/F/TAF festgestellt.

Kohorte 2: Virologisch supprimierte Kinder (n = 50; 6 bis < 12 Jahre; ≥ 25 kg)
Bei Patienten in Kohorte 2 betrug das mittlere Alter 10 Jahre (Spanne: 6 bis 11), und das mittlere Körpergewicht zu Studienbeginn lag bei 31,9 kg (Spanne: 25 bis 69). 54 % waren weiblich, 22 % waren asiatischer Abstammung und 72 % waren Schwarz. Bei Studienbeginn lag die mediane CD4+-Zellzahl bei 898 Zellen/mm^3 (Spanne 390 bis 1991) und der mediane prozentuale Anteil von CD4+-Zellen bei 37 % (Spanne: 19 % bis 53 %).

Nach der Umstellung auf B/F/TAF blieben in Woche 48 98 % (49/50) der Patienten in Kohorte 2 weiterhin supprimiert (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml). Die mittlere Änderung der CD4+-Zellzahl in Woche 48 gegenüber dem Wert zu Studienbeginn betrug –40 Zellen/mm^3. Kein Patient war bis Woche 48 für eine Resistenzanalyse auswählbar.

Kohorte 3: Virologisch supprimierte Kinder (n = 22; ≥ 2 Jahre; ≥ 14 bis < 25 kg)
Bei Patienten in Kohorte 3 betrug das mittlere Alter 5 Jahre (Spanne: 3 bis 9), und das mittlere Körpergewicht zu Studienbeginn lag bei 18,8 kg (Spanne: 14 bis 24). 50 % waren weiblich, 23 % waren asiatischer Abstammung und 73 % waren Schwarz. Bei Studienbeginn lag die mediane CD4+-Zellzahl bei 962 Zellen/mm^3 (Spanne 365 bis 1986) und der mediane prozentuale Anteil von CD4+-Zellen bei 32 % (Spanne: 24 % bis 46 %).

Nach der Umstellung auf B/F/TAF blieben in Woche 24 91 % (20/22) der Patienten in Kohorte 3 weiterhin supprimiert (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml). Die mittlere Änderung der CD4+-Zellzahl in Woche 24 gegenüber dem Wert zu Studienbeginn lag bei –126 Zellen/mm^3, und die mittlere Änderung des prozentualen CD+4-Anteils vom Wert zu Studienbeginn bis Woche 24 betrug 0,2 % (Spanne: –7,7 % bis 7,5 %). Kein Patient war bis Woche 24 für eine Resistenzanalyse auswählbar.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Biktarvy 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 µg/ml (22,9 %), AUC_{tau} = 102 µg•h/ml (26,9 %) und C_{trough} = 2,61 µg/ml (35,2 %).

Emtricitabin wird nach oraler Anwendung rasch und umfangreich resorbiert. Die Spitzen-Plasmaspiegel werden 1,5 – 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 µg/ml (34,7 %), AUC_{tau} = 12,3 µg•h/ml (29,2 %) und C_{trough} = 0,096 µg/ml (37,4 %).

Tenofoviralafenamid wird nach oraler Anwendung rasch resorbiert. Die Spitzen-Plasmaspiegel werden 0,5 – 2,0 Stunden nach der Anwendung von B/F/TAF gemessen. Im Vergleich zur Einnahme im Nüch-

ternzustand führte die Gabe von Tenofoviralafenamid 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 Tenofoviralafenamid bei HIV-1-infizierten Erwachsenen wie folgt: C_{max} = 0,121 µg/ml (15,4 %) und AUC_{tau} = 0,142 µg•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 µg/ml *in vitro* konzentrationsunabhängig bei < 4 %. Mit Erreichen des Spitzen-Plasmaspiegels betrug das mittlere Verhältnis der Emtricitabin-Konzentrationen in Plasma und Blut ~1,0 und in Sperma und Plasma ~4,0.

Die Bindung von Tenofovir an humane Plasmaproteine beträgt *in vitro* < 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 [^{14}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 dem Glucuronid von Bictegravir und anderen geringfügig oxidativen Metaboliten und ihren Phase-II-Konjugaten. Die renale Ausscheidung von unveränderter Ausgangssubstanz war minimal.

Nach Anwendung von [^{14}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 Tenofovirdiphosphat phosphoryliert wird. In klinischen Studien am Menschen führte eine orale Dosis von 25 mg Tenofoviralafenamid zu einer > 4-fach höheren Konzentration von Tenofovirdiphosphat in PBMC sowie zu einer > 90 % geringeren Plasmakonzentration von Tenofovir als eine orale Dosis von 245 mg Tenofovirdisoproxil.

Elimination

Bictegravir wird primär über die Leber ausgeschieden. Die renale Exkretion von unverändertem Bictegravir ist ein Nebenabbauweg (~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 Verstoffwechselung 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 Nebenabbauweg; 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

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 Tenofoviralafenamid oder seines Metaboliten Tenofovir wurden bei Patienten mit leichter, mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung nicht beobachtet.

Nierenfunktionsstörung:
Schwere Nierenfunktionsstörung (geschätzte Kreatinin-Clearance ≥ 15 und < 30 ml/Minute)
In Phase-1-Studien wurden zwischen gesunden Probanden und Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte CrCl ≥ 15 ml/min und < 30 ml/min) keine klinisch relevanten Unterschiede hinsichtlich der Pharmakokinetik von Bictegravir, Tenofoviralafenamid oder Tenofovir festgestellt. In einer separaten Phase-1-Studie nur mit Emtricitabin war die mittlere systemische Exposition von Emtricitabin 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). Bei Probanden mit einer geschätzten Kreatinin-Clearance von ≥ 15 ml/min und < 30 ml/min ist die Sicherheit von Biktarvy nicht erwiesen.

Terminale Niereninsuffizienz (geschätzte Kreatinin-Clearance < 15 ml/Minute)
Die Emtricitabin- und Tenofovir-Expositionen bei 12 Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (geschätzte CrCl < 15 ml/min) unter chronischer Hämodialyse, die in der Studie GS-US-292-1825 Emtricitabin + Tenofoviralafenamid in Kombination mit Elvitegravir + Cobicistat als Fixdosiskombinationstablette erhielten, waren signifikant höher als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Es wurden keine klinisch relevanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Tenofoviralafenamid bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz unter chronischer Hämodialyse im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion beobachtet. In der Verlängerungsphase der Studie GS-US-292-1825 wurde bei mit Biktarvy behandelten Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz eine niedrigere C_{trough} von Bictegravir beobachtet als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion; dieser Unterschied wurde jedoch nicht als klinisch relevant erachtet. In dieser Studie wurden keine zusätzlichen Nebenwirkungen bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz unter chronischer Hämodialyse identifiziert (siehe Abschnitt 4.8).

Es liegen keine pharmakokinetischen Daten zu Bictegravir, Emtricitabin oder Tenofoviralafenamid bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (geschätzte CrCl < 15 ml/min) ohne chronische Hämodialyse vor. Die Sicherheit von Biktarvy bei diesen Patienten ist nicht erwiesen.

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 Tenofoviralafenamid-Exposition ergeben.

Kinder und Jugendliche
Die mittlere C_{max} gegenüber Bictegravir und die Expositionen von Emtricitabin und Tenofoviralafenamid (AUC und/oder C_{max}), die in der Studie GS-US-380-1474 bei 50 Kindern im Alter von 6 bis < 12 Jahren (≥ 25 kg), die die 50 mg/200 mg/25 mg Dosis von B/F/TAF erhielten, und bei 22 Kindern im Alter von ≥ 2 Jahren (≥ 14 bis < 25 kg), die die 30 mg/120 mg/15 mg Dosis von B/F/TAF erhielten, erreicht wurden, waren im Allgemeinen höher als die

Expositionen bei Erwachsenen. Die Expositionen gegenüber Bictegravir, Emtricitabin, Tenofoviralafenamid und Tenofovir bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen sind in Tabelle 5 dargestellt.

Schwangerschaft
Die Plasmaexpositionen von Bictegravir, Emtricitabin und Tenofoviralafenamid waren während der Schwangerschaft niedriger als nach der Geburt, während die Expositionen nach der Geburt im Allgemeinen höher waren als bei nicht schwangeren Erwachsenen (Tabelle 6). Die Expositionen waren im zweiten und dritten Trimenon der Schwangerschaft im Allgemeinen ähnlich. Dies galt auch für die Expositionen in der 6. und 12. Woche nach der Geburt. Auf der Grundlage der Expositions-Wirkungs-Beziehungen für Bictegravir, Emtricitabin und Tenofoviralafenamid werden die Veränderungen der Exposition während der Schwangerschaft nicht als klinisch relevant angesehen; allerdings werden bei schwangeren Patientinnen spezifische Dosisanpassungen für gleichzeitig verabreichte orale Arzneimittel oder Ergänzungsmittel, die polyvalente Kationen enthalten, empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Tabelle 5: Expositionen gegenüber Bictegravir, Emtricitabin, Tenofoviralafenamid und Tenofovir bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen

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

BIC = Bictegravir; FTC = Emtricitabin; TAF = Tenofoviralafenamidfumarat; TFV = Tenofovir
n. z. = nicht zutreffend; % CV = prozentualer Variationskoeffizient
Die Daten werden als mittlerer % CV dargestellt.
a Intensive PK-Daten aus der Studie GS-US-380-1474
b Intensive PK-Daten aus den Studien GS-US-380-1489, GS-US-380-1490, GS-US-380-1844, GS-US-380-1878 für die BIC-, FTC- und TAF-PK-Expositionen und Populations-PK-Daten aus den Studien GS-US-292-0104 und GS-US-292-0111 für die TFV-PK-Expositionen.
c n = 11
d n = 24
e n = 22
f n = 23
g n = 75
h n = 74
i n = 841

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 männlichen Tieren und 300 mg/kg/Tag bei weiblichen Tieren, 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 humanen Exposition lagen) ein 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 Fortpflanzungsfähigkeit ergeben. Bei Jungtieren von Ratten und Kaninchen, die während der Trächtigkeit Bictegravir erhalten hatten, wurden keine toxikologisch signifikanten Auswirkungen auf entwicklungsbezogene Endpunkte beobachtet.

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial 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 Tenofoviralafenamid 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 Tenofoviralafenamid- bzw. 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.

Tenofoviralafenamid zeigte in konventionellen Genotoxizitätstests keine mutagene oder klastogene Aktivität.

Da Ratten und Mäuse nach der Gabe von Tenofoviralafenamid eine geringere Tenofovir-Exposition aufweisen als bei Tenofovirdisoproxil, beschränkten sich die Karzinogenitätsstudien sowie eine peri-/postnatale Untersuchung bei Ratten lediglich auf Tenofovirdisoproxil. Basierend auf den konventionellen Studien zum kanzerogenen Potenzial und zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Studien zur Reproduktionstoxizität an Ratten und Kaninchen zeigten keine Auswirkungen auf das Paarungsverhalten, Fertilitäts-, Schwangerschafts- oder fetale Parameter. In einer peri-/postnatalen Toxizitätsstudie mit Tenofovirdisoproxil waren allerdings in maternal-toxischen Dosierun-

Tabelle 6: PK-Parameter von Bictegravir, Emtricitabin und Tenofoviralafenamid im Steady-state bei HIV-infizierten, virologisch supprimierten schwangeren Frauen im dritten Trimenon und 12 Wochen nach der Geburt im Vergleich zu historischen Daten bei nicht schwangeren Erwachsenen mit HIV-1

Parameter Mittelwert (%CV)	Drittes Trimenon (n = 30)	Woche 12 nach der Geburt (n = 32)	Nicht schwangere Erwachsene mit HIV-1
Bictegravir			
C_{max} (µg/ml)	5,37 (25,9)	11,0 (24,9)	6,15 (22,9)[b]
AUC_{tau} (µg•h/ml)	60,2 (29,1)	148 (28,5)	102 (26,9)[b]
Ungebundene AUC_{tau}[a] (µg•h/ml)	0,219 (33,9)	0,374 (32,2)	k. A.
C_{trough} (µg/ml)	1,07 (41,7)	3,64 (34,1)	2,61 (35,2)[b]
Emtricitabin			
C_{max} (µg/ml)	2,59 (26,5)	3,36 (26,9)	2,13 (34,7)[c]
AUC_{tau} (µg•h/ml)	10,4 (20,3)	15,3 (21,9)	12,3 (29,2)[c]
C_{trough} (µg/ml)	0,05 (27,2)	0,08 (33,7)	0,096 (37,4)[c]
Tenofoviralafenamid			
C_{max} (µg/ml)	0,27 (42,1)	0,49 (52,5)	0,121 (15,4)[d]
AUC_{tau} (µg•h/ml)	0,21 (45,0)	0,30 (31,8)	0,142 (17,3)[d]
Ungebundene AUC_{tau}[a] (µg•h/ml)	0,016 (28,4)	0,017 (23,4)	k. A.

CV = Variationskoeffizient; k. A. = keine Angabe
a Berechnet durch Bereinigung der individuellen AUC_{tau}-Schätzungen um die % ungebundene Fraktion.
b Aus der Populations-PK-Analyse der Studien 1489, 1490, 1844 und 1878; n = 1 193.
c Aus der intensiven PK-Analyse der Studien 1489, 1490, 1844 und 1878; n = 77.
d Aus der Populations-PK-Analyse der Studien 1489 und 1490; n = 486.

gen die Lebensfähigkeit und das Gewicht der Jungtiere verringert.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern
Mikrokristalline Cellulose (E460)
Croscarmellose-Natrium (E468)
Magnesiumstearat (E470b)

Filmüberzug
Poly(vinylalkohol) (E203)
Titandioxid (E171)
Macrogol (E1521)
Talkum (E553b)
Eisen(III)-oxid (E172)
Eisen(II,III)-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Flasche
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.

Blisterpackung
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Nicht verwenden, wenn die Folie über der Blisterpackung defekt ist oder Löcher hat.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die folgenden Packungskonfigurationen sind erhältlich:

Flasche
Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg und Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg Tabletten sind in weißen Flaschen aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit kindergesichertem Schraubverschluss aus Polypropylen, mit induktionsaktivierter Aluminiumfolienauskleidung, verpackt, die je 30 Filmtabletten enthalten. Jede Flasche enthält Silicagel-Trockenmittel und Polyester-Füllmaterial.
- Umkarton mit 1 Flasche, die 30 Filmtabletten enthält
- Umkarton mit 90 (3 Flaschen mit je 30) Filmtabletten.

Blisterpackung
Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg Blisterpackungen bestehend aus Polyvinylchlorid-/Polyethylen-/Polychlortrifluorethylen (PVC/PE/PCTFE)-Folie, verschweißt mit Aluminiumdeckfolie, die ein Molekularsieb-Trockenmittel in jeder Blistervertiefung enthält.
- Umkarton mit 30 Filmtabletten (4 × Blisterstreifen mit 7 Filmtabletten und 1 × Blisterstreifen mit 2 Filmtabletten).
- Umkarton mit 90 (3 Blisterpackungen 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 Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1289/001
EU/1/18/1289/002
EU/1/18/1289/003
EU/1/18/1289/004
EU/1/18/1289/005
EU/1/18/1289/006

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
21. Juni 2018

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 10. Januar 2023

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2025

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

GILEAD Sciences GmbH
Fraunhoferstraße 17
82152 Martinsried b. München
Telefon: (089) 89 98 90-0
Fax: (089) 89 98 90-90

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt