



Biktarvy® 50 mg/200 mg/25 mg Filmtabletten

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Einnahme einer Tablette einmal täglich.

Versäumte Dosen

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

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

Ältere Patienten

Es liegen begrenzte Daten zur Anwendung von Biktarvy bei Patienten im Alter von 65 Jahren und darüber vor. Eine Dosisanpassung von Biktarvy bei älteren Patienten

ist nicht erforderlich (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Nierenfunktionsstörung

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

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

Leberfunktionsstörung

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

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

Die Filmtabletten dürfen nicht zerkaut, zerkleinert oder geteilt werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

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

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

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

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

Lebererkrankung

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

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

Gewicht und metabolische Parameter

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

Mitochondriale Dysfunktion nach Exposition *in utero*

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

Anwendung der antiretroviralen Therapie bei schwangeren Frauen zur Prävention einer vertikalen HIV-Transmission.

Immun-Reaktivierungs-Syndrom

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

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

Opportunistische Infektionen

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

Osteonekrose

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

Nephrotoxizität

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

Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

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

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

Biktarvy darf nicht gleichzeitig mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angewendet werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

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

Bictegravir

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

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

Bictegravir hemmt den organischen Kationentransporter 2 (OCT2) sowie den *Multi-drug 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.

Tenofovir-alafofenamid

Tenofovir-alafofenamid wird von P-Glykoprotein (P-gp) und dem Brustkrebs-Resistenzprotein (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 Tenofovir-alafofenamid beeinflussen. Es ist zu erwarten, dass Arzneimittel, die die P-gp-Aktivität induzieren (z. B. Rifabutin, Carbamazepin, Phenobarbital), die Resorption von Tenofovir-alafofenamid vermindern und so die Plasmakonzentration von Tenofovir-alafofenamid 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 Tenofovir-alafofenamid erhöhen.

Tenofovir-alafofenamid 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, Naloxon, Norbuprenorphin, Omeprazol oder Rosuvastatin.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Bictegravir oder Tenofovir-alafofenamid bei Schwangeren vor. Weitreichende Erfahrungen an schwangeren Frauen (mehr als 1.000 Schwangerschaftsausgänge mit Exposition) deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität in Verbindung mit Emtricitabin hin.

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



GILEAD

Biktarvy® 50 mg/200 mg/25 mg Filmtabletten

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 (<i>Hypericum perforatum</i>) (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 Tenofoviralfenamid 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 Tenofoviralfenamid wurde nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von Rifampicin kann zu einer Abnahme der Plasmakonzentrationen von Tenofoviralfenamid 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 Tenofoviralfenamid wurde nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von Rifabutin kann zu einer Abnahme der Plasmakonzentrationen von Tenofoviralfenamid führen.	Aufgrund der zu erwartenden Abnahme der Tenofoviralfenamid-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 Tenofoviralfenamid führen.	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.
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		
Boceprevir	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Biktarvy untersucht. Basierend auf <i>in vitro</i> -Daten hat die gleichzeitige Anwendung von Boceprevir möglicherweise ungünstige Auswirkungen auf die intrazelluläre Aktivierung und die klinische antivirale Wirksamkeit von Tenofoviralfenamid.	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.

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 das Hepatitis-C-Virus		
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg einmal täglich), Bictegravir/Emtricitabin/ Tenofovirafenamid ²	Bictegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofovirafenamid: 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/Tenofovirafenamid (Inhibition von P-gp/BCRP)	Bictegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofovirafenamid: 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.
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.	

Fortsetzung auf Seite 5



GILEAD

Biktarvy® 50 mg/200 mg/25 mg Filmtabletten

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
ANTIINFJEKTIVA		
Makrolide		
Azithromycin Clarithromycin (Inhibition von P-gp)	Nicht untersucht. Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von Azithromycin oder Clarithromycin kann die Plasmakonzentra- tionen von Bictegravir erhöhen.	Aufgrund der potenziellen Auswirkungen dieser Wirkstoffe auf die Bictegravir-Komponente von Biktarvy ist Vorsicht geboten.
ANTI-KONVULSIVA		
Carbamazepin (titriert von 100 mg bis 300 mg zweimal täglich), Emtricitabin/Tenofoviralfenamid ⁴ (Induktion von CYP3A, UGT1A1 und P-gp)	Tenofoviralfenamid: AUC: ↓ 54 % C _{max} : ↓ 57 % Wechselwirkungen mit Bictegravir wurden nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von Carbamazepin kann zu einer Abnahme der Plasmakonzentra- tionen von Bictegravir führen.	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.
Oxcarbazepin Phenobarbital Phenytoin (Induktion von CYP3A, UGT1A1 und P-gp)	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Biktarvy untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von Oxcarbazepin, Phenobarbital oder Phenytoin kann zu einer Abnahme der Plasmakonzentrationen von Bictegravir und Tenofoviralfenamid führen.	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.
ANTAZIDA, ERGÄNZUNGSMITTEL UND GEPUFFERTE ARZNEIMITTEL		
Magnesium-/Aluminiumhaltige säurebindende Suspension (20 ml Einzeldosis ⁹), 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 %	Biktarvy sollte aufgrund der zu erwartenden deutlichen Abnahme der Bictegravir-Exposition nicht zusammen mit magnesium- und/oder aluminiumhaltigen Ergänzungsmitteln einge- nommen werden (siehe Abschnitt 4.4). Biktarvy muss mindestens 2 Stunden vor, oder mit Nahrung 2 Stunden nach, magnesium- und/ oder aluminiumhaltigen Antazida angewendet werden.
Eisenfumarat (324 mg Einzeldosis), Bictegravir (Chelatisierung mit polyvalenten Kationen)	Bictegravir (simultane Gabe, nüchtern): AUC: ↓ 63 % C _{max} : ↓ 71 % Bictegravir (simultane Gabe, mit Nahrung): AUC: ↔ C _{max} : ↓ 25 %	Biktarvy muss mindestens 2 Stunden vor der Einnahme eines eisenhaltigen Ergänzungsmit- tels angewendet werden oder zusammen mit Nahrung eingenommen werden.
Calciumcarbonat (1200 mg Einzeldosis), Bictegravir (Chelatisierung mit polyvalenten Kationen)	Bictegravir (simultane Gabe, nüchtern): AUC: ↓ 33 % C _{max} : ↓ 42 % Bictegravir (simultane Gabe, mit Nahrung): AUC: ↔ C _{max} : ↔	Biktarvy und calciumhaltige Ergänzungsmittel können unabhängig von der Nahrungsaufnahme zusammen angewendet werden.
Sucralfat (Chelatisierung mit polyvalenten Kationen)	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Biktarvy untersucht. Die gleichzeitige Anwendung kann zu einer Abnahme der Plasmakonzentrationen von Bictegravir führen.	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.

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
ANTIDEPRESSIVA		
Sertralin (50 mg Einzeldosis), Tenofoviralfenamid ⁶	Tenofoviralfenamid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Sertralin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Es sind keine Wechselwirkungen mit Bictegravir und Emtricitabin zu erwarten.	Eine Dosisanpassung ist bei gleichzeitiger Anwendung nicht erforderlich.
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 An- stieg der Plasmakonzentrationen von Bictegravir und Tenofoviralfenamid zu erwarten.	Die gleichzeitige Anwendung von Ciclosporin (intravenöse oder orale Anwendung) wird nicht empfohlen. Falls die Kombination erforderlich ist, wird eine klinische und biologische Überwachung, insbe- sondere der Nierenfunktion, empfohlen.
OPIOIDE		
Methadon	Nicht untersucht. (Hemmung von CYP1A2, 2B6, 2D6 durch einen Metaboliten von Bictegravir kann nicht ausge- schlossen werden).	Vorsicht ist geboten.
ORALE ANTIDIABETIKA		
Metformin (500 mg zweimal täglich), Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (Inhibition von OCT2/MATE1)	Metformin: AUC: ↑ 39 % C _{min} : ↑ 36 % C _{max} : ↔	Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion ist bei gleichzeitiger Anwendung keine Dosisan- passung erforderlich. Bei Patienten mit mittelgradiger Nierenfunktions- störung sollte aufgrund des erhöhten Risikos für Laktatazidose bei diesen Patienten bei Ein- leitung einer gleichzeitigen Behandlung von Bictegravir mit Metformin eine engmaschige Überwachung erfolgen. Falls erforderlich, sollte eine Dosisanpassung von Metformin erwogen werden.
ORALE KONTRAZEPTIVA		
Norgestimat (0,180/0,215/0,250 mg einmal täglich)/Ethinylestradiol (0,025 mg einmal täglich), Bictegravir ¹ Norgestimat (0,180/0,215/0,250 mg einmal täglich), Ethinylestradiol (0,025 mg einmal täglich), Emtricitabin/Tenofoviralfenamid ⁴	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.
SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Midazolam (2 mg, Sirup zur oralen Einnahme, Einzeldosis), Bictegravir/Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	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/Tenofoviralfenamid 75/200/25 mg einmal täglich durchgeführt.
³ Studie, durchgeführt mit zusätzlichen 100 mg Voxilaprevir, um eine bei HCV-infizierten-Patienten erwartete Voxilaprevir-Exposition zu erreichen.
⁴ Diese Studie wurde mit Emtricitabin/Tenofoviralfenamid 200/25 mg einmal täglich durchgeführt.
⁵ Das stärkste Antazidum enthielt 80 mg Aluminiumhydroxid, 80 mg Magnesiumhydroxid und 8 mg Simethicon pro ml.
⁶ Diese Studie wurde mit Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid 150/150/200/10 mg einmal täglich durchgeführt.



Biktarvy® 50 mg/200 mg/25 mg Filmtabletten

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

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Bictegravir oder Tenofovirafenamid in die Muttermilch übergehen. Emtricitabin geht in die Muttermilch über. 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. In tierexperimentellen Studien wurde gezeigt, dass Tenofovir in die Muttermilch übergeht.

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

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung zum Sicherheitsprofil

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

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Metabolische Parameter

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

Tabelle 2: Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen¹

Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Gelegentlich:	Anämie ²
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig:	Depression, anormale Träume
Gelegentlich:	Suizidales Verhalten, 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 ^{2,3} , Ausschlag, Pruritus
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Gelegentlich:	Arthralgie ³
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig:	Müdigkeit

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

² Diese Nebenwirkung wurde nicht in den klinischen Studien mit Arzneimitteln, die Emtricitabin + Tenofovirafenamid 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 gemeldet, wurde jedoch nicht in randomisierten, kontrollierten klinischen Studien, in denen Emtricitabin bei HIV-infizierten Erwachsenen oder Kindern untersucht wurde, beobachtet. Die Häufigkeitskategorie „Gelegentlich“ ist eine Schätzung anhand von statistischen Berechnungen, die auf der Gesamtzahl der Patienten basieren, die in diesen klinischen Studien mit Emtricitabin behandelt wurden (n = 1.563).

Immun-Reaktivierungs-Syndrom

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

Osteonekrose

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

Veränderungen der Serumkreatininkonzentration

Bictegravir zeigte eine Erhöhung der Serumkreatininkonzentration aufgrund der Hemmung der tubulären Sekretion von Kreatinin, allerdings werden diese Veränderungen nicht als klinisch relevant betrachtet, da sie keine Veränderung der glomerulären Filtrationsrate widerspiegeln. Die Anstiege der Serumkreatininkonzentration traten in Woche 4 der Behandlung auf und blieben bis Woche 48 stabil. In den Studien GS-US-380-1489 und GS-US-380-1490 lag der mittlere (Q1, Q3) Anstieg der Serum-

kreatininkonzentration bei 0,10 (0,03; 0,17) mg/dl; 0,11 (0,03; 0,18) mg/dl und 0,11 (0,04; 0,19) mg/dl vom Ausgangswert bis Woche 48 in den Gruppen Biktarvy, Abacavir/Dolutegravir/Lamivudin bzw. Dolutegravir + Emtricitabin/Tenofovirafenamid. In den klinischen Studien mit Biktarvy kam es bis Woche 48 nicht zu Abbrüchen aufgrund von renalen unerwünschten Ereignissen.

Veränderungen des Bilirubinwerts

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

Sonstige besondere Patientengruppen

Patienten mit Hepatitis-B-Koinfektion

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

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

Antivirale Aktivität *in vitro*

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

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

Die antivirale Wirkung von Tenofovirafenamid 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 Tenofovirafenamid lagen im Bereich von 2,0 bis 14,7 nM. In Zellkulturen zeigte Tenofovirafenamid 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 Emp-

findlichkeit 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 Tenofovirafenamid 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 Tenofovirafenamid haben nach erweiterter Kultur keine hochgradige Resistenzentwicklung gezeigt.

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

Kreuzresistenz

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

Bictegravir zeigte eine gleichwertige antivirale Wirkung gegen 5 NNRTI-resistente,



Biktarvy® 50 mg/200 mg/25 mg Filmtabletten

3 NRTI-resistente und 4 PI-resistente HIV-1 mutante Klone im Vergleich zu dem Wildtyp-Stamm.

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

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

Klinische Daten

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

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

HIV-1-infizierte, nicht-vorbehandelte Patienten

In der Studie GS-US-380-1489 wurden die Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert, um entweder B/F/TAF (n = 314) oder Abacavir/Dolutegravir/Lamivudin (600/50/300 mg) (n = 315) einmal täglich zu erhalten. In der Studie GS-US-380-1490 wurden die Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert, um entweder B/F/TAF (n = 320) oder Dolutegravir + Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (50 + 200/25 mg) (n = 325) einmal täglich zu erhalten.

Das mittlere Alter in den Studien GS-US-380-1489 und GS-US-380-1490 betrug 35 Jahre (Spanne 18–77), 89 % waren männlich, 58 % waren weiß, 33 % waren farbig und 3 % waren asiatischer Abstammung. 24 % waren hispanischer/lateinamerikanischer Abstammung. Die Prävalenz der verschiedenen Subtypen war über alle drei Behandlungsgruppen vergleichbar, wobei Subtyp B in beiden Gruppen vorherrschend war; 11 % waren non-B-Subtypen. Der mittlere HIV-1-RNA-Ausgangswert im Plasma betrug 4,4 log₁₀ Kopien/ml (Spanne 1,3–6,6). Die mittlere CD4-Zellzahl zu Studienbeginn lag bei 460 Zellen/mm³ (Spanne 0–1.636) und 11 % hatten eine CD4-Zellzahl von unter 200 Zellen/mm³. Achtzehn Prozent der Patienten hatten zu Studienbeginn eine Viruslast von über 100.000 Kopien/ml. In beiden Studien erfolgte die Stratifizierung der Patienten nach HIV-1-RNA zu Studienbeginn (weniger oder gleich 100.000 Kopien/ml, mehr als 100.000 Kopien/ml bis weniger oder gleich 400.000 Kopien/ml oder mehr als 400.000 Kopien/ml), nach CD4-Zahl (weniger als 50 Zellen/μl,

50–199 Zellen/μl oder mehr bzw. gleich 200 Zellen/μl) sowie nach Region (USA oder außerhalb der USA).

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

B/F/TAF war hinsichtlich des Erreichens einer HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml in Woche 48 im Vergleich zu Abacavir/Dolutegravir/Lamivudin bzw. Dolutegravir + Emtricitabin/Tenofoviralfenamid nicht unterlegen. Die Behandlungsergebnisse waren über die

Subgruppen nach Alter, Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit, Ausgangs-Viruslast, CD4-Zellzahl zu Studienbeginn und Region ähnlich.

In den Studien GS-US-380-1489 und GS-US-380-1490 lag der mittlere Anstieg der CD4-Zahl in Woche 48 gegenüber Studienbeginn bei jeweils 207, 229 bzw. 201 Zellen/mm³ in den gepoolten B/F/TAF-, den Abacavir/Dolutegravir/Lamivudin- bzw. den Dolutegravir + Emtricitabin/Tenofoviralfenamid-Gruppen.

Tabelle 3: Gepoolte virologische Ergebnisse der Studien GS-US-380-1489 und GS-US-380-1490 in Woche 48 bei nicht-vorbehandelten Patienten^a

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

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

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

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

^c Studie GS-US-380-1489

^d Studie GS-US-380-1490

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

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

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

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

HIV-1-infizierte, virologisch supprimierte Patienten

In Studie GS-US-380-1844 wurden die Wirksamkeit und Sicherheit einer Umstellung von einem Dolutegravir + Abacavir/Lamivudin- oder einem Abacavir/Dolutegravir/Lamivudin-Regime auf B/F/TAF in einer randomisierten, doppelblinden Studie an virologisch supprimierten (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) HIV-1-infizierten Erwachsenen untersucht (n = 563). Die Patienten mussten auf ihrem Ausgangsregime für mindestens 3 Monate vor Studieneintritt stabil supprimiert sein (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml). Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert, um zu Studienbeginn entweder auf B/F/TAF (n = 282) umgestellt zu werden oder auf ihrem antiretroviralen Ausgangsregime (n = 281) zu verbleiben. Das mittlere Alter der Patienten betrug 45 Jahre (Spanne 20–71), 89 % waren männlich, 73 % waren weiß und 22 % waren farbig. 17 % waren hispanischer/lateinamerikanischer Abstammung. Die Prävalenz der verschiedenen HIV-1-Subtypen war zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar, wobei Subtyp B in beiden Gruppen vorherrschend war; 5 % waren non-B-Subtypen. Die mittlere CD4-Zellzahl zu Studienbeginn lag bei 723 Zellen/mm³ (Spanne 124–2.444).

In Studie GS-US-380-1878 wurden die Wirksamkeit und Sicherheit einer Umstellung von entweder Abacavir/Lamivudin oder Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat (200/300 mg) plus Atazanavir oder Darunavir (geboostert mit entweder Cobicistat oder Ritonavir) auf B/F/TAF in einer randomisierten offenen Studie an virologisch

supprimierten HIV-1-infizierten Erwachsenen untersucht (n = 577). Die Patienten mussten auf ihrem Ausgangsregime für mindestens 6 Monate stabil supprimiert sein und durften keine vorherige Behandlung mit einem INSTI erhalten haben. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert, um entweder auf B/F/TAF (n = 290) umgestellt zu werden oder auf ihrem antiretroviralen Ausgangsregime (n = 287) zu verbleiben. Das mittlere Alter der Patienten betrug 46 Jahre (Spanne 20–79), 83 % waren männlich, 66 % waren weiß und 26 % waren farbig. 19 % waren hispanischer/lateinamerikanischer Abstammung. Die mittlere CD4-Zellzahl zu Studienbeginn lag bei 663 Zellen/mm³ (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.

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/mm³ bei Patienten, die auf B/F/TAF umgestellt wurden, und bei 4 Zellen/mm³ 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/mm³ bei Patienten, die auf B/F/TAF umgestellt wurden, und bei 0 Zellen/mm³ bei Patienten, die auf ihrem Ausgangsregime blieben.

Patienten mit HIV- und HBV-Koinfektion

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

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

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für B/F/TAF eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung der HIV-1-Infektion beim Menschen gewährt

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.



GILEAD

Biktarvy® 50 mg/200 mg/25 mg Filmtabletten

(siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische EigenschaftenResorption

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

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

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

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

Tenofoviralafenamid wird nach oraler Anwendung rasch resorbiert. Die Spitzen-Plasmaspiegel werden 0,5 bis 2,0 Stunden nach der Anwendung von B/F/TAF gemessen. Im Vergleich zur Einnahme im Nüchternzustand führte die Gabe von 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: $C_{max} = 0,121 \mu\text{g/ml}$ (15,4 %) und $AUC_{tau} = 0,142 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (17,3 %).

Verteilung

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

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

Die Bindung von Tenofovir an humane Plasmaproteine beträgt *in vitro* weniger als 0,7 % und ist im Bereich von 0,01–25 $\mu\text{g/ml}$ 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 [¹⁴C]-Bictegravir enthielten die Fäzes ~60 % der Dosis als unveränderte Ausgangssubstanz, Desfluoro-Hydroxy-BIC-Cystein-Konjugat und andere geringfügig oxidative Metaboliten. Fünfunddreißig Prozent der Dosis wurden im Urin nachgewiesen und bestanden primär aus den Glucuroniden von Bictegravir und anderen geringfügig oxidativen Metaboliten und ihren Phase-II-Konjugaten. Die renale Ausscheidung von unveränderter Ausgangssubstanz war minimal.

Nach Anwendung von [¹⁴C]-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 300 mg Tenofovirdisoproxilfumarat.

Elimination

Bictegravir wird primär über die Leber ausgeschieden. Die renale Exkretion von unverändertem Bictegravir ist ein Nebenabbaupfad (~1 % der Dosis). Die Plasma-

halbwertszeit von Bictegravir liegt bei 17,3 Stunden.

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

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

Linearität

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

Sonstige besondere Patientengruppen**Nierenfunktionsstörung**

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

Leberfunktionsstörung

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

Alter, Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit

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

bezüglich der Bictegravir-, Emtricitabin- oder Tenofoviralfenamid-Exposition ergeben.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bictegravir zeigte in konventionellen Genotoxizitätstests keine mutagene oder klastogene Aktivität.

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

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

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

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

In präklinischen Studien zu Tenofoviralfenamid 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 Tenofoviralfenamid- 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.

Tenofoviralfenamid zeigte in konventionellen Genotoxizitätstests keine mutagene oder klastogene Aktivität. Da Ratten und Mäuse nach der Gabe von Tenofoviralfenamid eine geringere Tenofovir-Exposition aufweisen als bei Tenofoviridisoproxilfumarat, beschränkten sich die Karzinogenitätsstudien sowie eine peri-/postnatale Untersuchung bei Ratten lediglich auf Tenofoviridisoproxilfumarat. Basierend auf den kon-

ventionellen 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 Tenofoviridisoproxilfumarat allerdings waren in maternal-toxischen Dosierungen die Lebensfähigkeit und das Gewicht der Jungtiere verringert.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern
Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Gilead Sciences International Ltd.
Cambridge
CB21 6GT
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
21. Juni 2018

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2018

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt