

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg филмирани таблетки
Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа биктегравир натрий, еквивалентен на 30 mg биктегравир (bictegravir), 120 mg емтрицитабин (emtricitabine) и тенофовир алафенамид фумарат, еквивалентен на 15 mg тенофовир алафенамид (tenofovir alafenamide).

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа биктегравир натрий, еквивалентен на 50 mg биктегравир (bictegravir), 200 mg емтрицитабин (emtricitabine) и тенофовир алафенамид фумарат, еквивалентен на 25 mg тенофовир алафенамид (tenofovir alafenamide).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg филмирани таблетки

Розова филмирана таблетка с форма на капсула, с вдлъбнато релефно означение „BVY“ от едната страна и делителна черта от другата страна на таблетката. Всяка таблетка е с размер приблизително 14 mm x 6 mm. Делителната черта е само за улесняване на счупването с цел по-лесно гълтане, а не за разделяне на равни дози.

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg филмирани таблетки

Лилаво-кафява филмирана таблетка с форма на капсула, с вдлъбнато релефно означение „GSI“ от едната страна и „9883“ от другата. Всяка таблетка е приблизително 15 mm x 8 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Biktarvy е показан за лечение на инфекция с човешки имунодефицитен вирус-1 (HIV-1) при възрастни и педиатрични пациенти на възраст най-малко 2 години и с тегло най-малко 14 kg без настоящи или предишни доказателства за вирусна резистентност към класа „интегразни инхибитори“, емтрицитабин или тенофовир (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията трябва да се започне от лекар с опит в лечението на HIV инфекциите.

Дозировка

Педиатрични пациенти на възраст най-малко 2 години с тегло най-малко 14 kg до по-малко от 25 kg

Да се приема по една 30 mg/120 mg/15 mg таблетка веднъж дневно.

Възрастни и педиатрични пациенти с тегло най-малко 25 kg

Да се приема по една 50 mg/200 mg/25 mg таблетка веднъж дневно.

Пропуснати дози

Ако пациентът пропусне една доза Biktarvy в рамките на 18 часа от обичайното време за приемането ѝ, той трябва да приеме Biktarvy възможно най-скоро и да продължи по обичайната схема на прилагане. Ако пациентът пропусне една доза Biktarvy с повече от 18 часа, той не трябва да приема пропуснатата доза, а да продължи по обичайната схема на прилагане.

Ако пациентът повърне в рамките на 1 час след приема на Biktarvy, трябва да се приеме друга таблетка. Ако пациент повърне след повече от 1 час след приема на Biktarvy, той не трябва да приема друга доза Biktarvy до следващата редовно планирана доза.

Специални популации

Старческа възраст

Не се налага адаптиране на дозата Biktarvy при пациенти на възраст ≥ 65 години (вж. точки 4.8 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се налага адаптиране на дозата Biktarvy при пациенти с лека (Child Pugh клас A) или умерена степен на (Child Pugh клас B) чернодробно увреждане. Biktarvy не е проучван при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (Child Pugh клас C), затова Biktarvy не се препоръчва за употреба при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2).

Бъбречно увреждане

Не се налага адаптиране на дозата Biktarvy при пациенти с тегло ≥ 35 kg с изчислен креатининов клирънс (CrCl) ≥ 30 ml/min.

Не се налага адаптиране на дозата Biktarvy при възрастни пациенти с терминален стадий на бъбречна болест (изчислен креатининов клирънс < 15 ml/минута), които получават дългосрочна хемодиализа. Въпреки това Biktarvy обикновено трябва да се избягва и да се използва при тези пациенти само ако се счита, че потенциалните ползи превишават потенциалните рискове (вж. точки 4.4 и 5.2). В дните на хемодиализа Biktarvy трябва да се приложи след приключване на процедурата на хемодиализа.

Започване на лечение с Biktarvy трябва да се избягва при пациенти с изчислен креатининов клирънс ≥ 15 ml/min и < 30 ml/min или < 15 ml/min, които не получават дългосрочна хемодиализа, тъй като безопасността на Biktarvy не е установена в тези популации (вж. точка 5.2).

Липсват данни, за да бъдат дадени препоръки за дозировката при пациенти с тегло < 35 kg с бъбречно увреждане или при педиатрични пациенти на възраст под 18 години с терминален стадий на бъбречна болест.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Biktarvy при деца на възраст под 2 години или с тегло под 14 kg все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Перорално приложение

Biktarvy може да се приема със или без храна (вж. точка 5.2).

Поради горчивия вкус се препоръчва филмираните таблетки да не се дъвчат или разтрошават.

При пациентите, които не могат да гълтат таблетката цяла, таблетката може да се раздели наполовина и двете половини да се приемат една след друга, като се гарантира, че цялата доза е приета незабавно.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Едновременното приложение с рифампицин и жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пациенти с HIV, коинфектирани с вируса на хепатит В или С

Пациентите с хронична инфекция с хепатит В или С, лекувани с антиретровирусна терапия, имат повишен риск за развитие на тежки и потенциално фатални нежелани чернодробни реакции.

Данните за безопасността и ефикасността за Biktarvy при пациенти с HIV-1, коинфектирани с вируса на хепатит С (HCV), са ограничени.

Biktarvy съдържа тенофовир алафенамид, който е активен срещу вируса на хепатит В (HBV).

Прекратяването на лечението с Biktarvy при пациенти, коинфектирани с HIV и HBV, може да е свързано с тежки обостряния на хепатита. При пациенти, коинфектирани с HIV и HBV, при които се прекратява лечението с Biktarvy, трябва да се следят внимателно клиничните и лабораторни показатели в продължение на поне няколко месеца след спиране на лечението.

Чернодробно заболяване

Безопасността и ефикасността на Biktarvy при пациенти с налични значими чернодробни нарушения не са установени.

При пациенти с предварително съществуваща чернодробна дисфункция, вкл. активен хроничен хепатит, има повишена честота на отклоненията в чернодробната функция по време на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ) и състоянието им трябва да се следи в съответствие със стандартната практика. Ако при такива пациенти има доказателство за влошаване на чернодробното заболяване, трябва да се обмисли прекъсване или прекратяване на лечението.

Тегло и метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Такива промени до известна степен могат да бъдат свързани с контрола на заболяването и начина на живот. Относно липидите, в някои случаи има доказателства за ефект на лечението, докато относно увеличаването на теглото, няма твърди доказателства, които да свързват това с някакво конкретно лечение. За проследяване на липидите и глюкозата в кръвта се прави справка с установените насоки за лечение на HIV. Липидните нарушения трябва да се лекуват по клинично подходящ начин.

Митохондриална дисфункция след експозиция *in utero*

Нуклеоз(т)идните аналози могат да повлияят митохондриалната функция в различна степен, което е най-добре изразено при ставудин, диданозин и зидовудин. Има съобщения за митохондриална дисфункция при HIV отрицателни кърмачета, които *in utero* и/или след раждането са били изложени на нуклеозидни аналози; в повечето случаи те са се отнасяли за лечение със схеми, съдържащи зидовудин. Основните нежелани реакции, за които се съобщава, са хематологични нарушения (анемия, неутропения) и метаболитни нарушения (хиперлактатемия, хиперлипаземия). Тези събития често са били преходни. Има редки съобщения за неврологични нарушения с късна проява (хипертония, конвулсии, промени в поведението). Понастоящем не е известно дали подобни неврологични нарушения са преходни или постоянни. Тези находки трябва да се имат предвид при всяко дете, което *in utero* е било изложено на нуклеоз(т)идни аналози и при което са налице тежки клинични находки с неизвестна етиология, особено неврологични находки. Тези находки не променят актуалните за момента национални препоръки за прилагане на антиретровирусна терапия при бременни жени с цел предпазване от вертикално предаване на HIV.

Синдром на имунна реактивация

При инфектирани с HIV пациенти с тежка имунна недостатъчност при започване на КАРТ може да се развие възпалителна реакция от асимптоматични или резидуални опортюнистични патогени и да причини сериозни клинични състояния или влошаване на симптомите. Обикновено подобни реакции се наблюдават през първите седмици или месеци от започване на КАРТ. Подходящи примери включват цитомегаловирусен ретинит, генерализирани и/или фокални микобактериални инфекции, пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii*. Всички възпалителни симптоми трябва да се оценят, и когато е необходимо, да се приложи лечение.

Има съобщения и за поява на автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит) на фона на имунната реактивация; времето до началото им, обаче, варира значително и тези събития могат да настъпят месеци след започване на лечението.

Опортюнистични инфекции

Пациентите трябва да бъдат посъветвани, че Biktarvy или която и да е друга антиретровирусна терапия не води до излекуване на инфекцията с HIV и те може да развият опортюнистични инфекции и други усложнения на инфекцията с HIV. Поради това, пациентите трябва да останат под внимателно клинично наблюдение от лекари с опит в лечението на пациенти със заболявания, свързани с HIV.

Остеонекроза

Въпреки че етиологията се приема за многофакторна (включваща приложение на кортикостероиди, консумация на алкохол, тежка имуносупресия, по-висок индекс на телесна маса), има съобщения за случаи на остеонекроза, особено при пациенти с напреднало HIV заболяване и/или с продължителна експозиция на КАРТ. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят консултация с лекар, ако получат болки в ставите, скованост на ставите или затруднение в движенията.

Нефротоксичност

Получени са постмаркетингови съобщения за случаи на бъбречно увреждане, включително остра бъбречна недостатъчност и проксимална бъбречна тубулопатия, при употреба на съдържащи тенофовир алафенамид продукти. Не може да се изключи потенциален риск от нефротоксичност, в резултат на продължителна експозиция на ниски нива тенофовир, поради приема на тенофовир алафенамид (вж. точка 5.3).

Препоръчва се бъбречната функция да се оценява при всички пациенти преди или при започване на лечение с Biktarvy, както и да се проследява по време на лечението при всички пациенти съгласно клиничната практика. При пациенти, които показват клинично значимо намаление на бъбречната функция или данни за проксимална бъбречна тубулопатия, трябва да се обмисли прекратяване на Biktarvy.

Пациенти с терминален стадий на бъбречна болест на дългосрочна диализа

Biktarvy обикновено трябва да се избягва, но може да се използва при възрастни с терминален стадий на бъбречна болест (изчислен $\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$) на дългосрочна хемодиализа, ако потенциалните ползи превишават потенциалните рискове (вж. точка 4.2). В проучване на емтрицитабин + тенофовир алафенамид в комбинация с елвитегравир + кобицистат като таблетка с комбинация с фиксирани дози (Е/С/Ф/ТАФ) при инфектирани с HIV-1 възрастни с терминален стадий на бъбречна болест (изчислен $\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$) на дългосрочна хемодиализа ефикасността се поддържа за 96 седмици, но експозицията на емтрицитабин е значително по-висока, отколкото при пациенти с нормална бъбречна функция. Ефикасността се поддържа и в удължената фаза на проучването, в която 10 пациенти преминават на Biktarvy за 48 седмици. Въпреки че не са идентифицирани допълнителни нежелани реакции, последиците от увеличената експозиция на емтрицитабин остават неизвестни (вж. точки 4.8 и 5.2).

Едновременно приложение на други лекарствени продукти или добавки

Biktarvy не трябва да се прилага едновременно с антиациди, перорални лекарства или добавки, съдържащи магнезий, алуминий или желязо, на гладно. Biktarvy трябва да се прилага поне 2 часа преди или, с храна, 2 часа след магнезий- и/или алуминий-съдържащите антиациди, перорални лекарства или добавки. Biktarvy трябва да се прилага поне 2 часа преди добавките, съдържащи желязо или те да се приемат едновременно, с храна, по което и да е време (вж. точка 4.5).

При бременни пациентки се препоръчват корекции на дозата при едновременно приложение на антиациди, съдържащи поливалентни катиони, перорални лекарства или добавки (вж. точка 4.5)

Не се препоръчва едновременното приложение на някои лекарствени продукти с Biktarvy: атазанавир, карбамазепин, циклоспорин (интравенозна или перорална употреба), окскарбазепин, фенобарбитал, фенитоин, рифабутин, рифапентин или сукралфат.

Biktarvy не трябва да се прилага едновременно с други антиретровирусни лекарствени продукти.

Педиатрична популация

При някои пациенти на възраст между 3 и < 12 години, които приемат продукти, съдържащи тенофовир алафенамид за 48 седмици (вж. точка 4.8) се съобщава за намаляване на костната минерална плътност ($\text{КМП} \geq 4\%$) на гръбначния стълб и цялото тяло, без да е включена главата (ЦТБВГ). Дългосрочните ефекти на промените в КМП върху растящите кости, включително риска от счупване, не са ясни. Препоръчва се мултидисциплинарен подход при определяне на подходящото наблюдение по време на лечение.

Помощни вещества

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

Biktarvy не трябва да се прилага съпътстващо с лекарствени продукти, съдържащи тенофовир алафенамид, тенофовир дизопроксил, ламивудин или адефовир дипивоксил, използвани за лечение на инфекция с HBV.

Биктегравир

Биктегравир е субстрат на CYP3A и UGT1A1. Едновременното приложение на биктегравир и лекарствени продукти, които индуцират както CYP3A, така и UGT1A1, като рифампицин или жълт кантарион, може значимо да намали плазмените концентрации на биктегравир, което може да доведе до загуба на терапевтичен ефект на Biktarvy и развитието на резистентност, поради което едновременното приложение е противопоказано (вж точка 4.3). Едновременното приложение на биктегравир с лекарствени продукти, които потенциално инхибират както CYP3A, така и UGT1A1, като атазанавир, може значимо да повиши плазмените концентрации на биктегравир, поради което едновременното приложение не се препоръчва.

Биктегравир е субстрат на P-гр и BCRP. Клиничната значимост на тази характеристика не е установена. Поради това, се препоръчва повишено внимание при комбиниране на биктегравир с други лекарствени продукти, за които е известно, че инхибират P-гр и/или BCRP (напр. макролиди, циклоспорин, верапамил, дронедазон, глекапревир/пибрентасвир) (вж. също таблицата по-долу).

Биктегравир инхибира транспортера на органични катиони 2 (OCT2) и транспортер за екструзия на множество лекарства и токсини 1 (MATE1) *in vitro*. Едновременното приложение на Biktarvy със субстрата на OCT2 и MATE1 метформин не води до клинично значимо повишение на експозицията на метформин. Biktarvy може да се прилага едновременно със субстрати на OCT2 и MATE1.

Биктегравир не е инхибитор или индуктор на CYP *in vivo*.

Емтрицитабин

In vitro и клинични фармакокинетични проучвания за лекарствени взаимодействия показват, че потенциалът за CYP-медиирани взаимодействия, включващи емтрицитабин, с други лекарствени продукти е нисък. Едновременното приложение на емтрицитабин с лекарствени продукти, които се елиминират чрез активна тубулна секреция, може да повиши концентрациите на емтрицитабин и/или на прилагания едновременно лекарствен продукт. Лекарствени продукти, които понижават бъбречната функция, може да повишат концентрациите на емтрицитабин.

Тенофовир алафенамид

Тенофовир алафенамид се транспортира от P-гликопротеина (P-гр) и протеина на резистентност на рак на гърдата (breast cancer resistance protein, BCRP). Едновременното приложение на Biktarvy с лекарствени продукти, които силно влияят върху активността на P-гр и BCRP, може да доведе до промени в абсорбцията на тенофовир алафенамид. Лекарствените продукти, които индуцират активността на P-гр (напр. рифабутин, карбамазепин, фенобарбитал), се очаква да понижат абсорбцията на тенофовир алафенамид, водейки до намалена плазмена концентрация на тенофовир алафенамид, което може да доведе до загуба на терапевтичния ефект на Biktarvy и развиване на резистентност. Едновременното приложение на Biktarvy с други лекарствени продукти, които инхибират P-гр и BCRP, може да повиши абсорбцията и плазмената концентрация на тенофовир алафенамид.

Тенофовир алафенамид не е инхибитор или индуктор на CYP3A *in vivo*.

Други взаимодействия

Взаимодействията между Biktarvy или отделните му съставки и едновременно прилаганите лекарствени продукти са изброени в таблица 1 по-долу (увеличението е отбелязано с „↑“, намаляването – с „↓“, а липсата на промяна – с „↔“; всички граници без ефект са 70%-143%).

Таблица 1: Взаимодействия между Biktarvy или отделните му съставки и други лекарствени продукти

Лекарствени продукти по терапевтични области/възможен механизъм на взаимодействие	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средна процентна промяна на AUC, C _{max} , C _{min}	Препоръки относно едновременното приложение с Biktarvy
РАСТИТЕЛНИ ПРОДУКТИ		
Жълт кантарион (<i>Hypericum perforatum</i>) (Индукциране на CYP3A, UGT1A1, и P-gp)	Взаимодействието не е проучвано с никоя от съставките на Biktarvy. Едновременното приложение може да понижи плазмените концентрации на биктегравир и тенофовир алафенамид.	Едновременното приложение с жълт кантарион е противопоказано поради ефекта на жълтия кантарион върху компонента биктегравир на Biktarvy.
АНТИИНФЕКЦИОЗНИ СРЕДСТВА		
Антимикобактериални средства		
Рифампицин (600 mg веднъж дневно), Биктегравир ¹ (Индукциране на CYP3A, UGT1A1 и P-gp)	Биктегравир: AUC: ↓ 75% C _{max} : ↓ 28% Взаимодействието не е проучвано с тенофовир алафенамид. Едновременното приложение на рифампицин може да понижи плазмените концентрации на тенофовир алафенамид.	Едновременното приложение е противопоказано поради ефекта на рифампицин върху компонента биктегравир на Biktarvy.
Рифабутин (300 mg веднъж дневно), Биктегравир ¹ (Индукциране на CYP3A и P-gp)	Биктегравир: AUC: ↓ 38% C _{min} : ↓ 56% C _{max} : ↓ 20% Взаимодействието не е проучвано с тенофовир алафенамид. Едновременното приложение на рифабутин може да понижи плазмените концентрации на тенофовир алафенамид.	Едновременното приложение не се препоръчва поради очакваното понижаване на тенофовир алафенамид.
Рифапентин (Индукциране на CYP3A и P-gp)	Взаимодействието не е проучвано с никоя от съставките на Biktarvy. Едновременното приложение на рифапентин може да понижи плазмените концентрации на биктегравир и тенофовир алафенамид.	Не се препоръчва едновременно приложение.

Лекарствени продукти по терапевтични области/възможен механизъм на взаимодействие	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средна процентна промяна на AUC, C _{max} , C _{min}	Препоръки относно едновременното приложение с Biktarvy
Антивирусни средства за HIV-1		
Атазанавир (300 mg веднъж дневно), Кобицистат (150 mg веднъж дневно), Биктегравир ¹ (Инхибиране на CYP3A, UGT1A1 и P-gp/BCRP)	Биктегравир: AUC: ↑ 306% C _{max} : ↔	Не се препоръчва едновременно приложение.
Атазанавир (400 mg веднъж дневно), Биктегравир (Инхибиране на CYP3A и UGT1A1)	Биктегравир: AUC: ↑ 315% C _{max} : ↔	
Антивирусни средства за вируса на хепатит С		
Ледипасвир/Софосбувир (90 mg/400 mg веднъж дневно), Биктегравир/Емтрицитабин/Тенофовир алафенамид ²	Биктегравир: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Емтрицитабин: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Тенофовир алафенамид: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Ледипасвир: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Софосбувир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Метаболит на софосбувир GS331007: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Не се налага адаптиране на дозата при едновременно приложение

Лекарствени продукти по терапевтични области/възможен механизъм на взаимодействие	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средна процентна промяна на AUC, C _{max} , C _{min}	Препоръки относно едновременното приложение с Biktarvy
Софосбувир/Велпатасвир/ Воксилапревир (400/100/100 + 100 mg ³ веднъж дневно), Биктегравир/Емтрицитабин/ Тенофовир алафенамид (Инхибиране на P-gp/BCRP)	Биктегравир: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Емтрицитабин: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Тенофовир алафенамид: AUC: ↑ 57% C _{max} : ↑ 28% Софосбувир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Метаболит на софосбувир GS331007: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Велпатасвир: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Воксилапревир: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Не се налага адаптиране на дозата при едновременно приложение
Противогъбични средства		
Вориконазол (300 mg два пъти дневно), Биктегравир ¹ (Инхибиране на CYP3A)	Биктегравир: AUC: ↑ 61% C _{max} : ↔	Не се налага адаптиране на дозата при едновременно приложение
Итраконазол Позаконазол (Инхибиране на P-gp/BCRP)	Взаимодействието не е проучвано с никоя от съставките на Biktarvy. Едновременното приложение на итраконазол или позаконазол може да повиши плазмените концентрации на биктегравир.	
Макролиди		
Азитромицин Кларитромицин (Инхибиране на P-gp)	Взаимодействието не е проучвано. Едновременното приложение на азитромицин или кларитромицин може да повиши плазмените концентрации на биктегравир.	Препоръчва се повишено внимание поради потенциалния ефект на тези лекарствени продукти върху компонента биктегравир на Biktarvy.

Лекарствени продукти по терапевтични области/възможен механизъм на взаимодействие	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средна процентна промяна на AUC, C _{max} , C _{min}	Препоръки относно едновременното приложение с Biktarvy
АНТИКОНВУЛСАНТИ		
Карбамазепин (титриран от 100 mg до 300 mg два пъти дневно), Емтрицитабин/Тенофовир алафенамид ⁴ (Индукция на CYP3A, UGT1A1 и P-gp)	Тенофовир алафенамид: AUC: ↓ 54% C _{max} : ↓ 57% Взаимодействието не е проучвано с биктегравир. Едновременното приложение на карбамазепин може да понижи плазмените концентрации на биктегравир.	Не се препоръчва едновременно приложение.
Окскарбазепин Фенобарбитал Фенитоин (Индукция на CYP3A, UGT1A1 и P-gp)	Взаимодействието не е проучвано с никоя от съставките на Biktarvy. Едновременното приложение на окскарбазепин, фенобарбитал или фенитоин може да понижи плазмените концентрации на биктегравир и тенофовир алафенамид.	Не се препоръчва едновременно приложение.
АНТИАЦИДИ, ДОБАВКИ И БУФЕРИРАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ		
Антиацидна суспензия, съдържаща магнезий/алуминий (20 ml единична доза ⁵), Биктегравир (Образуване на хелатни комплекси с поливалентни катиони)	Биктегравир (антиацидна суспензия 2 часа преди, на гладно): AUC: ↓ 52% C _{max} : ↓ 58% Биктегравир (антиацидна суспензия след 2 часа, на гладно): AUC: ↔ C _{max} : ↔ Биктегравир (едновременно приложение, на гладно): AUC: ↓ 79% C _{max} : ↓ 80% Биктегравир (едновременно приложение с храна): AUC: ↓ 47% C _{max} : ↓ 49%	<i>При пациенти, които не са бременни:</i> Biktarvy не трябва да се приема едновременно с антиациди или добавки, съдържащи магнезий и/или алуминий поради очакваното значително понижаване на експозицията на биктегравир (вж. точка 4.4). Biktarvy трябва да се прилага поне 2 часа преди или с храна 2 часа след антиациди или добавки, съдържащи магнезий и/или алуминий. <i>При бременни пациентки:</i> Biktarvy трябва да се прилага най-малко 2 часа преди или 6 часа след приемане на антиациди или добавки, съдържащи алуминий и/или магнезий, независимо от приема на храна.

Лекарствени продукти по терапевтични области/възможен механизъм на взаимодействие	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средна процентна промяна на AUC, C _{max} , C _{min}	Препоръки относно едновременното приложение с Biktarvy
Железен фумарат (324 mg единична доза), Биктегравир (Образуване на хелатни комплекси с поливалентни катиони)	Биктегравир (едновременно приложение, на гладно): AUC: ↓ 63% C _{max} : ↓ 71% Биктегравир (едновременно приложение с храна): AUC: ↔ C _{max} : ↓ 25%	<i>При пациенти, които не са бременни:</i> Biktarvy трябва да се прилага поне 2 часа преди перорални лекарства или добавки, съдържащи желязо или да се приема с храна по което и да е време. <i>При бременни пациентки:</i> Biktarvy трябва да се прилага най-малко 2 часа преди или 6 часа след приема на перорални лекарства или добавки, съдържащи желязо. Също така Biktarvy и пероралните лекарства или добавки, съдържащи желязо, могат да се приемат с храна по което и да е време.
Калциев карбонат (1 200 mg единична доза), Биктегравир (Образуване на хелатни комплекси с поливалентни катиони)	Биктегравир (едновременно приложение, на гладно): AUC: ↓ 33% C _{max} : ↓ 42% Биктегравир (едновременно приложение с храна): AUC: ↔ C _{max} : ↔	<i>При пациенти, които не са бременни:</i> Biktarvy и перорални лекарства или добавки, съдържащи калций, могат да се приемат заедно, независимо със или без храна. <i>При бременни пациентки:</i> Biktarvy трябва да се прилага най-малко 2 часа преди или 6 часа след приема на перорални лекарства или добавки, съдържащи калций. Също така Biktarvy и пероралните лекарства или добавки, съдържащи калций, могат да се приемат с храна по което и да е време.
Сукралфат (Образуване на хелатни комплекси с поливалентни катиони)	Взаимодействието не е проучвано с никоя от съставките на Biktarvy. Едновременното приложение може да понижи плазмените концентрации на биктегравир.	Не се препоръчва едновременно приложение.
АНТИДЕПРЕСАНТИ		
Сертралин (50 mg единична доза), Тенофовир алафенамид ⁶	Тенофовир алафенамид: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Сертралин: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Не се очаква взаимодействие с биктегравир и емтрицитабин	Не се налага адаптиране на дозата при едновременно приложение.

Лекарствени продукти по терапевтични области/възможен механизъм на взаимодействие	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средна процентна промяна на AUC, C _{max} , C _{min}	Препоръки относно едновременното приложение с Biktarvy
ИМУНОСУПРЕСОРИ		
Циклоспорин (i.v. или перорална употреба) (Инхибиране на P-gp)	Взаимодействието не е проучвано с която и да е от съставките на Biktarvy. Очаква се едновременното приложение на циклоспорин (i.v. или перорална употреба) да повиши плазмените концентрации на биктегравир и тенофовир алафенамид.	Едновременното приложение на циклоспорин (i.v. или перорална употреба) не се препоръчва. Ако комбинацията е необходима, се препоръчва клинично и биологично проследяване, особено на бъбречната функция.
ПЕРОРАЛНИ АНТИДИАБЕТНИ ЛЕКАРСТВА		
Метформин (500 mg два пъти дневно), Биктегравир/Емтрицитабин/ Тенофовир алафенамид (Инхибиране на OCT2/MATE1)	Метформин: AUC: ↑ 39% C _{min} : ↑ 36% C _{max} : ↔	Не се налага адаптиране на дозата при едновременно приложение при пациенти с нормална бъбречна функция. При пациентите с умерена степен на бъбречно увреждане трябва да се обмисли внимателно проследяване при започването на едновременното приложение на биктегравир с метформин поради повишения риск за лактатна ацидоза при тези пациенти. Трябва да се обмисли адаптиране на дозата метформин, ако е необходимо.
ПЕРОРАЛНИ КОНТРАЦЕПТИВИ		
Норгестимат (0,180/0,215/0,250 mg веднъж дневно)/Етинилестрадиол (0,025 mg веднъж дневно), Биктегравир ¹	Норелгестромин: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Не се налага адаптиране на дозата при едновременно приложение.
Норгестимат (0,180/0,215/0,250 mg веднъж дневно)/Етинилестрадиол (0,025 mg веднъж дневно), Емтрицитабин/ Тенофовир алафенамид ⁴	Норгестрел: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Етинилестрадиол: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
СЕДАТИВНИ/СЪНОТВОРНИ СРЕДСТВА		
Мидазолам (2 mg, перорален сироп, единична доза), Биктегравир/Емтрицитабин/Тенофовир алафенамид	Мидазолам: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Не се налага адаптиране на дозата при едновременно приложение.

1 Това проучване е проведено с приложение на единична доза биктегравир 75 mg.

2 Това проучване е проведено с приложение на биктегравир/емтрицитабин/тенофовир алафенамид 75/200/25 mg веднъж дневно.

3 Проучването е проведено с допълнителен воксилапревир 100 mg за постигане на експозиции на воксилапревир, очаквани при инфектирани с HCV пациенти.

4 Това проучване е проведено с приложение на емтрицитабин/тенофовир алафенамид 200/25 mg веднъж дневно.

5 Антиацидното средство с максимално количество на активното вещество в дозова единица съдържа 80 mg алуминиев хидроксид, 80 mg магнезиев хидроксид и 8 mg симетикон на ml.

6 Това проучване е проведено с приложение на елвитегравир/кобицистат/емтрицитабин/тенофовир алафенамид 150/150/200/10 mg веднъж дневно.

На базата на проучванията за лекарствени взаимодействия, проведени с Biktarvy или със

съставките на Biktarvy, не се очакват клинично значими лекарствени взаимодействия с: амлодипин, аторвастатин, бупренорфин, дрoспиренон, фамцикловир, фамотидин, флутиказон, метадон, налоксон, норбупренорфин, омепразол или розувастатин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Голям обем данни за бременни жени (за изхода на повече от 1 000 случая на бременност с експозиция) не показват малформативна или фетална/неонатална токсичност, свързана с емтрицитабин или тенофовир алафенамид. Неголям обем данни за бременни жени (за изхода от 300 до 1 000 случая на бременност) не показват малформативна или фетална/неонатална токсичност, свързана с биктегравир.

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти на емтрицитабин по отношение на параметрите на фертилитета, бременността, феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. При проучванията на биктегравир и тенофовир алафенамид, приложени самостоятелно, при животни не са установени доказателства за вредни ефекти върху параметрите на фертилитета, бременността или развитието на плода (вж. точка 5.3).

В проучване, проведено при бременни жени, получаващи Biktarvy, експозициите на биктегравир, емтрицитабин и тенофовир алафенамид са по-ниски по време на бременност (вж. точка 5.2).

Поради това Biktarvy може да се използва по време на бременност, ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск за плода. Освен това вирусният товар трябва да се проследява внимателно в съответствие с установените ръководства за лечение.

Кърмене

Не е известно дали биктегравир или тенофовир алафенамид се екскретират в кърмата. Емтрицитабин се екскретира в кърмата. Проучванията при животни показват, че биктегравир се открива в плазмата на малки плъхове вероятно поради присъствието на биктегравир в млякото, без ефекти върху малките плъхове. Проучванията при животни показват, че тенофовир се екскретира в млякото.

Има недостатъчна информация за ефектите на всички съставки на Biktarvy при новородени/кърмачета. Затова Biktarvy не трябва да се използва в периода на кърмене.

За да се избегне предаването на HIV на кърмачето, се препоръчва жени, инфектирани с HIV, да не кърмят.

Фертилитет

Липсват данни за ефекта на Biktarvy върху фертилитета при хора. Проучванията при животни не показват ефекти на биктегравир, емтрицитабин или тенофовир алафенамид върху чифтосването или фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Biktarvy може да повлияе в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат информирани, че има съобщения за замаяност по време на лечение със съставките на Biktarvy (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най често съобщаваните нежелани реакции в двойнослепата фаза (седмица 144) на клинични проучвания при нелекувани преди това пациенти, получаващи Biktarvy, са главоболие (5%), диария (5%) и гадене (4%).

Табличен списък на нежеланите реакции

Оценката на нежеланите реакции се основава на данните за безопасност от всички проучвания фаза 2 и 3 с Biktarvy и от постмаркетинговия опит. Нежеланите реакции в таблица 2 са изброени по системно-органен клас и честота. Честотите се определят както следва: чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$) и редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$).

Таблица 2: Табличен списък на нежеланите реакции¹

Честота	Нежелана реакция
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>	
Нечести:	анемия ²
<i>Психични нарушения</i>	
Чести:	депресия, патологични сънища
Нечести:	суицидна идеация, опит за самоубийство (особено при пациенти с предходна анамнеза за депресия или психично заболяване), тревожност, нарушения на съня
<i>Нарушения на нервната система</i>	
Чести:	главоболие, замаяност
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	
Чести:	диария, гадене
Нечести:	повръщане, абдоминална болка, диспепсия, флатуленция
<i>Хепатобилиарни нарушения</i>	
Нечести:	хипербилирубинемия
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	
Нечести:	ангиоедем ^{3,4} , обрив, пруритус, уртикария ⁴
Редки:	синдром на Stevens-Johnson ⁵
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>	
Нечести:	артралгия ³
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	
Чести:	умора

1 С изключение на ангиоедем, анемия, уртикария и синдром на Stevens-Johnson (вж. бележки под линия 2-5), всички нежелани реакции са идентифицирани от клинични проучвания на Biktarvy. Честотите са получени от двойнослепата фаза (седмица 144) на клинични проучвания фаза 3 на Biktarvy при нелекувани преди това пациенти (GS-US-380-1489 и GS-US-380-1490).

2 Тази нежелана реакция не е наблюдавана при клинични проучвания на продукти, съдържащи емтрицитабин+тенофовир алафенамид, но е идентифицирана при клинични проучвания или в постмаркетинговия опит за емтрицитабин, когато се използва с други антиретровирусни средства.

3 Тази нежелана реакция е идентифицирана при постмаркетинговото наблюдение на продукти, съдържащи емтрицитабин.

4 Тази нежелана реакция е идентифицирана при постмаркетинговото наблюдение на продукти, съдържащи тенофовир алафенамид.

5 Тази нежелана реакция е идентифицирана при постмаркетинговото наблюдение на Biktarvy. Честотата е изчислена с използване на 3/X, където X представя кумулативния брой участници с експозиция на Biktarvy в клинични проучвания (N = 3 963).

Описание на избрани нежелани реакции

Метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта (вж. точка 4.4).

Синдром на имунна реактивация

При инфектирани с HIV пациенти с тежка имунна недостатъчност при започване на КАРТ може да се развие възпалителна реакция към асимптоматични или резидуални опортюнистични инфекции. Има съобщения и за поява на автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит); времето до началото им, обаче, варира значително и тези събития могат да настъпят месеци след започване на лечението (вж. точка 4.4).

Остеонекроза

Съобщава се за случаи на остеонекроза, особено при пациенти с общоприети рискови фактори, напреднало HIV заболяване или продължителна експозиция на КАРТ. Честотата им не е известна (вж. точка 4.4).

Промени на серумния креатинин

Доказано е, че биктегравир повишава серумния креатинин поради инхибиране на тубулната секреция на креатинин, но тези промени не се считат за клинично значими, тъй като не показват промяна в скоростта на гломерулната филтрация. Повишения на серумния креатинин се наблюдават до седмица 4 на лечението и остават стабилни до седмица 144. В проучвания GS-US-380-1489 и GS-US-380-1490 медианата (Q1, Q3) на серумния креатинин се повишава с 0,11 (0,03, 0,19) mg/dl (9,7 [2,7, 16,8] μ mol/l), 0,11 (0,04, 0,19) mg/dl (9,7 [3,5, 16,8] μ mol/l) и 0,12 (0,06, 0,21) mg/dl (10,6 [5,3, 18,6] μ mol/l) от изходно ниво до седмица 144 съответно в групите на Biktarvy, абакавир/долутегравир/ламивудин и долутегравир + емтрицитабин/тенофовир алафенамид. Няма прекратявания поради бъбречни нежелани реакции до седмица 144 при пациенти, на които се прилага Biktarvy в клинични проучвания.

Промени на билирубина

В проучвания GS-US-380-1489 и GS-US-380-1490 са наблюдавани повишения на общия билирубин при 17% от нелекуваните преди това пациенти, получаващи Biktarvy, до седмица 144. Повишенията са главно степен 1 (12%) и степен 2 (4%) ($\geq 1,0$ до $2,5 \times$ горната граница на нормата (Upper Limit of Normal, [ULN])) и не се свързват с чернодробни нежелани реакции или други, свързани с черния дроб лабораторни отклонения. Петима пациенти, на които е прилаган Biktarvy, (1%) са имали повишения на билирубин от степен 3, които не се считат за свързани с лекарството по проучването. Няма прекратявания поради чернодробни нежелани реакции до седмица 144 при клиничните проучвания на Biktarvy.

Педиатрична популация

Безопасността на Biktarvy е оценена при 50 инфектирани с HIV-1 юноши от 12 до < 18 години с тегло ≥ 35 kg до седмица 96 (48-седмична основна фаза и 48-седмично продължение), при 50 деца на възраст от 6 до < 12 години с тегло ≥ 25 kg до седмица 96 (48-седмична основна фаза и 48-седмично продължение), както и при 22 деца на възраст ≥ 2 години с тегло ≥ 14 до < 25 kg до седмица 24 в открито клинично проучване (GS-US-380-1474). В това проучване не са наблюдавани нови нежелани реакции при педиатрични участници на възраст на и над 2 години, които живеят с HIV-1, в сравнение с възрастни участници, които живеят с HIV-1. В това проучване не са събирани данни за костната минерална плътност. Съобщава се за намаления на КМП на гръбначния стълб и ЦТБВГ $\geq 4\%$ при педиатрични пациенти, получаващи други продукти, съдържащи тенофовир алафенамид, за 48 седмици (вж. точка 4.4).

Други специални популации

Пациенти, коинфектирани с хепатит В

При 16 HIV/HBV коинфектирани пациенти, на които е приложен Biktarvy (8 HIV/HBV нелекувани преди това пациенти в проучване GS-US-380-1490; 8 HIV/HBV възрастни с вирусна супресия в проучване GS-US-380-1878), профилът на безопасност на Biktarvy е сходен с този при пациенти с HIV-1 моноинфекция (вж. точка 5.1).

Старческа възраст

Проучвания GS-US-380-1844, GS-US-380-1878 и специалното проучване GS-US-380-4449 при пациенти на възраст ≥ 65 години (оценка на 86 HIV-1 инфектирани участници с вирусна супресия на възраст ≥ 65 години) включват 111 пациенти на възраст ≥ 65 години, които получават Biktarvy. При тези пациенти не са наблюдавани разлики в профила на безопасност на Biktarvy.

Пациенти с бъбречно увреждане

Безопасността на емтрицитабин + тенофовир алафенамид е оценена в отворено клинично проучване с едно рамо (GS-US-292-1825), в което 55 вирусологично супресирани, инфектирани с HIV-1 пациенти с терминален стадий на бъбречна болест ($eGFR_{CG} < 15$ ml/min) на дългосрочна диализа получават емтрицитабин + тенофовир алафенамид в комбинация с елвитегравир + кобицистат като таблетка с комбинация с фиксирани дози за 96 седмици. В удължената фаза на проучване GS-US-292-1825 10 пациенти преминават на Biktarvy за 48 седмици. Не са идентифицирани допълнителни нежелани реакции при пациенти с терминален стадий на бъбречна болест на дългосрочна хемодиализа в това проучване (вж. точки 4.4 и 5.2).

Бременност

Biktarvy е оценен в клинично проучване с 33 бременни възрастни участници, инфектирани с HIV-1 с вирусна супресия (HIV-1 РНК < 50 копия/ml), на които са приложени 50 mg/200 mg/25 mg Biktarvy веднъж дневно от втория или третия триместър до периода след раждането. Няма нови находки относно безопасността в сравнение с известния профил на безопасност на Biktarvy при възрастни пациенти, инфектирани с HIV-1.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

В случаи на предозиране състоянието на пациентите трябва да се проследява за доказателства за токсичност (вж. точка 4.8). Лечението на предозиране с Biktarvy включва общи поддържащи мерки, включително проследяване на жизнените показатели, както и наблюдение на клиничното състояние на пациента.

Няма специфичен антидот при предозиране с Biktarvy. Тъй като биктегравир се свързва във висока степен с плазмените протеини, е малко вероятно той да може значимо да се отстранява чрез хемодиализа или перитонеална диализа. Емтрицитабин може да се отстрани чрез хемодиализа, която отстранява приблизително 30% от дозата емтрицитабин за 3 часов диализен период, започващ в рамките на 1,5 часа от прилагането на емтрицитабин. Тенофовир се отстранява ефективно чрез хемодиализа с коефициент на екстракция приблизително 54%. Не е известно дали емтрицитабин или тенофовир може да се отстранят чрез перитонеална диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антивирусни средства за системно приложение; антивирусни средства за лечение на HIV инфекции, комбинации. АТС код: J05AR20

Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

Биктегравир е интегразен инхибитор (integrase strand transfer inhibitor, INSTI), който се свързва с активния център на интегразата и блокира етапа на трансфер на веригата при интегрирането на ретровирусната дезоксирибонуклеинова киселина (ДНК), което е основно за цикъла на репликация на HIV. Биктегравир е активен срещу HIV-1 и HIV-2.

Емтрицитабин е нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза (НИОТ) и аналог на 2'-дезокситидин. Емтрицитабин се фосфорилира от клетъчните ензими до емтрицитабин трифосфат. Емтрицитабин трифосфат инхибира репликацията на HIV чрез включване във вирусната ДНК чрез обратната транскриптаза (reverse transcriptase, RT) на HIV, което води до прекъсване на ДНК веригата. Емтрицитабин е активен срещу HIV-1, HIV-2 и HBV.

Тенофовир алафенамид е нуклеотиден инхибитор на обратната транскриптаза (НТИОТ) и фосфонамидатно предлекарство на тенофовир (аналог на 2'-дезоксаденозин монофосфат). Тенофовир алафенамид навлиза свободно в клетките и вследствие на повишената плазмена стабилност и интрацелуларното активиране чрез хидролиза от катепсин А, тенофовир алафенамид е по-ефективен от тенофовир дизопроксил за концентриране на тенофовир в мононуклеарни клетки от периферна кръв (РВМС) (включително лимфоцити и други HIV таргетни клетки) и макрофаги. Интрацелуларният тенофовир впоследствие се фосфорилира до фармакологично активния метаболит тенофовир дифосфат. Тенофовир дифосфат инхибира репликацията на HIV чрез включване във вирусната ДНК чрез RT на HIV, което води до прекъсване на ДНК-веригата. Тенофовир е активен срещу HIV-1, HIV-2 и HBV.

Антивирусна активност *in vitro*

Антивирусната активност на биктегравир срещу лабораторни и клинични изолати на HIV-1 е оценена в лимфобластоидни клетъчни линии, РВМС, първични моноцити/макрофаги и CD4⁺ Т-лимфоцити. Стойностите за 50% ефективната концентрация (EC₅₀) за биктегравир са в диапазона от < 0,05 до 6,6 nM. Коригираната за протеини EC₉₅ на биктегравир е 361 nM (0,162 µg/ml) за HIV-1 вирус див тип. Биктегравир показва антивирусна активност в клетъчни култури срещу група HIV-1 (М, N, O), включително субтипове А, В, С, D, Е, F и G (стойностите на EC₅₀ варират от < 0,05 до 1,71 nM), както и активност срещу HIV-2 (EC₅₀ = 1,1 nM).

Антивирусната активност на емтрицитабин срещу лабораторни и клинични изолати на HIV-1 е оценена в лимфобластоидни клетъчни линии, в клетъчната линия MAGI CCR5 и РВМС. Стойностите на EC₅₀ за емтрицитабин са в диапазона от 0,0013 до 0,64 µM. Емтрицитабин показва антивирусна активност в клетъчни култури срещу HIV-1 подтип А, В, С, D, Е, F и G (стойностите на EC₅₀ варират от 0,007 до 0,075 µM), както и активност срещу HIV-2 (стойностите на EC₅₀ варират от 0,007 до 1,5 µM).

Антивирусната активност на тенофовир алафенамид срещу лабораторни и клинични изолати на HIV-1 субтип В е оценена в лимфобластоидни клетъчни линии, РВМС, първични моноцити/макрофаги и CD4⁺ Т лимфоцити. Стойностите на EC₅₀ за тенофовир алафенамид са в диапазона от 2,0 до 14,7 nM. Тенофовир алафенамид показва антивирусна активност в клетъчни култури срещу всички групи на HIV-1 (М, N, O), включително субтипове А, В, С, D, Е, F и G (стойностите на EC₅₀ варират от 0,10 до 12,0 nM), както и активност срещу HIV-2 (стойностите на EC₅₀ варират от 0,91 до 2,63 nM).

Резистентност

In vitro

В клетъчна култура са селектирани HIV-1 изолати с намалена чувствителност към биктегравир. При едната селекция се появяват аминокиселинни субституции M50I и R263K и фенотипната чувствителност към биктегравир намалява съответно 1,3, 2,2 и 2,9 пъти за M50I, R263K и M50I + R263K. При втора селекция се появяват аминокиселинни субституции T66I и

S153F и фенотипната чувствителност към биктегравир се променя съответно 0,4, 1,9 и 2,9 пъти за T66I, S153F и T66I + S153F.

HIV-1 изолатите с намалена чувствителност към емтрицитабин са селектирани в клетъчна култура и имат M184V/I мутации в HIV-1 RT.

HIV-1 изолатите с намалена чувствителност към тенофовир алафенамид са селектирани в клетъчна култура и имат K65R мутация в HIV-1 RT; в допълнение на това се наблюдава преходна K70E мутация в HIV-1 RT. HIV-1 изолатите с K65R мутация са с ниско ниво намалена чувствителност към абакавир, емтрицитабин, тенофовир и ламивудин. *In vitro* селективните проучвания за лекарствена резистентност с тенофовир алафенамид не показват развитие на резистентност от високо ниво след по-продължително култивиране.

In vivo

При нелекувани преди това пациенти (проучвания GS-US-380-1489 и GS-US-380-1490) до седмица 144 на двойнослепата фаза или 96 седмици на фазата на открито продължение никой от пациентите, лекувани с Biktarvy, с HIV-1 PHK ≥ 200 копия/ml към момента на потвърждаване на вирусологичния неуспех или по-ранно прекратяване на изпитваното лекарство няма HIV-1, с появила се в резултат на лечението, генотипна или фенотипна резистентност към биктегравир, емтрицитабин или тенофовир алафенамид в окончателната популация за анализ на резистентността ($n = 11$ с данни). Към момента на включване в проучването един нелекуван преди това пациент има съществуващи преди това, свързани с резистентност към INSTI, мутации Q148H + G140S и има HIV-1 PHK < 50 копия/ml през седмица 4 до седмица 144. Освен това, 6 пациенти имат съществуваща преди това, свързана с резистентност към INSTI, мутация T97A; всички имат HIV-1 PHK < 50 копия/ml през седмица 144 или на последното посещение.

При пациенти с вирусна супресия (проучвания GS-US-380-1844 и GS-US-380-1878) никой от лекуваните с Biktarvy пациенти с HIV-1 PHK ≥ 200 копия/ml към момента на потвърждаване на вирусологичния неуспех, през седмица 48 или при по-ранно прекратяване на изпитваното лекарство, няма HIV-1 с генотипна или фенотипна резистентност към биктегравир, емтрицитабин или тенофовир алафенамид, появила се в резултат на лечението, в окончателната популация за анализ на резистентността ($n = 2$).

Кръстосана резистентност

Чувствителността на биктегравир е изследвана срещу 64 INSTI-резистентни клинични изолати (20 с единични субституции и 44 с 2 или повече субституции). При тези изолати всички единични и двойни мутантни изолати без Q148H/K/R и 10 от 24 изолати с Q148H/K/R с допълнителни свързани с INSTI резистентност субституции, имат намалена $\leq 2,5$ пъти чувствителност към биктегравир; $> 2,5$ пъти намалена чувствителност към биктегравир е установена за 14 от 24 изолата, съдържащи G140A/C/S и Q148H/R/K субституции в интегразата. При тези изолати 9 от 14-те изолата имат допълнителни мутации в L74M, T97A или E138A/K. В едно отделно проучване, при наличие на място-насочени мутации G118R и T97A+G118R се наблюдава съответно 3,4 и 2,8 пъти намалена чувствителност към биктегравир. Значението на тези данни за *in vitro* кръстосана резистентност все още не е установено в клиничната практика.

Биктегравир показва еквивалентна антивирусна активност срещу 5 нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTI)-резистентни, 3 NRTI-резистентни и 4 протеазни инхибитори (PI)-резистентни HIV-1 мутантни клона в сравнение с щам див тип.

Резистентните към емтрицитабин вируси с M184V/I субституция са с кръстосана резистентност към ламивудин, но запазват чувствителност към диданозин, ставудин, тенофовир и зидовудин.

Мутациите K65R и K70E водят до намалена чувствителност към абакавир, диданозин, ламивудин, емтрицитабин и тенофовир, но запазват чувствителност към зидовудин. Мултинуклеозидно резистентният HIV-1 с T69S мутация с двойна инсерция или с Q151M

мутационен комплекс, включващ K65R, показва намалена чувствителност към тенофовир алафенамид.

Клинични данни

Ефикасността и безопасността на Biktarvy при инфектирани с HIV-1, нелекувани преди това възрастни са базирани на 48-седмични и 144-седмични данни от две рандомизирани, двойнослепи, активно контролирани проучвания – GS-US-380-1489 (n = 629) и GS-US-380-1490 (n = 645). Освен това, допълнителни данни за ефикасност и безопасност са налични при възрастни, получавали открит Biktarvy за допълнителни 96 седмици след седмица 144 в незадължителната фаза на продължение на тези проучвания (n = 1025).

Ефикасността и безопасността на Biktarvy при инфектирани с HIV-1 възрастни с вирусна супресия са базирани на 48-седмични данни от рандомизирано, двойнослепо, активно контролирано проучване – GS-US-380-1844 (n = 563), и рандомизирано, открито, активно контролирано проучване GS-US-380-1878 (n = 577).

Инфектирани с HIV-1 нелекувани преди това пациенти

В проучване GS-US-380-1489 пациентите са рандомизирани в съотношение 1:1 да получават биктегравир/емтрицитабин/тенофовир алафенамид (B/F/TAF) (n = 314) или абакавир/долутегравир/ламивудин (600/50/300 mg) (n = 315) веднъж дневно. В проучване GS-US-380-1490 пациентите са рандомизирани в съотношение 1:1 да получават B/F/TAF (n = 320) или долутегравир + емтрицитабин/тенофовир алафенамид (50+200/25 mg) (n = 325) веднъж дневно.

В проучвания GS-US-380-1489 и GS-US-380-1490 средната възраст е 35 години (диапазон 18-77), 89% са мъже, 58% – от бялата раса, 33% – чернокожи и 3% – от азиатски произход. Двадесет и четири процента (24%) от пациентите са идентифицирани като испано- или латиноамериканци. Честотата на различните субтипове е сравнима във всичките три терапевтични групи, като субтип В е преобладаващ в двете групи; 11% са с не-В субтипове. Средната изходна плазмена HIV-1 РНК е 4,4 log₁₀ копия/ml (диапазон 1,3-6,6). Средният изходен брой на CD4+ клетки е 460 клетки/mm³ (диапазон 0-1 636) и 11% са с брой на CD4+ клетки под 200 клетки/mm³. Осемнадесет процента от пациентите са с изходен вирусен товар над 100 000 копия/ml. В двете проучвания пациентите са стратифицирани в зависимост от изходната HIV-1 РНК (под или равна на 100 000 копия/ml, повече от 100 000 копия/ml до по-малка от или равна на 400 000 копия/ml, или повече от 400 000 копия/ml), броя на CD4+ клетки (по-малък от 50 клетки/μl, 50-199 клетки/μl, или повече от или равен на 200 клетки/μl) и регион (САЩ или извън САЩ).

Резултатите от лечението в проучвания GS-US-380-1489 и GS-US-380-1490 през седмици 48 и 144 са представени в таблица 3.

Таблица 3: Сборни вирусологични резултати от проучвания GS-US-380-1489 и GS-US-380-1490 през седмици 48^a и 144^b

	Седмица 48			Седмица 144		
	B/F/TAF (n = 634) ^b	ABC/DTG/ 3TC (n = 315) ^c	DTG + F/TAF (n = 325) ^d	B/F/TAF (n = 634) ^b	ABC/DTG/ 3TC (n = 315) ^c	DTG + F/TAF (n = 325) ^d
HIV-1 РНК < 50 копия/ml	91%	93%	93%	82%	84%	84%
Разлика в лечението (95% CI) B/F/TAF спрямо компаратора	-	-2,1% (-5,9% до 1,6%)	-1,9% (-5,6% до 1,8%)	-	-2,7% (-7,8% до 2,4%)	-1,9% (-7,0% до 3,1%)
HIV-1 РНК ≥ 50 копия/ml^e	3%	3%	1%	3%	3%	3%

	Седмица 48			Седмица 144		
	B/F/TAF (n = 634) ^в	ABC/DTG/ 3TC (n = 315) ^г	DTG + F/TAF (n = 325) ^д	B/F/TAF (n = 634) ^в	ABC/DTG/ 3TC (n = 315) ^г	DTG + F/TAF (n = 325) ^д
Липса на вирусологични данни във времеви период през седмица 48 или 144	6%	4%	6%	16%	13%	13%
Прекратен прием на проучваното лекарство поради НС или смърт ^ж	<1%	1%	1%	2%	2%	3%
Прекратен прием на проучваното лекарство по други причини и последни измерени стойности на HIV-1 РНК < 50 копия/ml ^з	4%	3%	4%	13%	11%	9%
Липсващи данни от времеви период, но продължаващ прием на проучваното лекарство	2%	< 1%	1%	1%	< 1%	1%
Процент (%) пациенти с HIV-1 РНК < 50 копия/ml по подгрупа						
Изходен вирусен товар						
≤ 100 000 копия/ml	92%	94%	93%	82%	86%	84%
> 100 000 копия/ml	87%	90%	94%	79%	74%	83%
Изходен брой CD4+ клетки						
< 200 клетки/mm ³	90%	81%	100%	80%	69%	91%
≥ 200 клетки/mm ³	91%	94%	92%	82%	86%	83%
HIV-1 РНК < 20 копия/ml	85%	87%	87%	78%	82%	79%

ABC = абакавир DTG = долутегравир 3TC = ламивудин F/TAF = емтрицитабин/тенофовир алафенамид

а Времеви период през седмица 48 е между ден 295 и 378 (включително).

б Времеви период през седмица 144 е между ден 967 и 1050 (включително).

в Сборни от проучване GS-US-380-1489 (n = 314) и проучване GS-US-380-1490 (n = 320).

г Проучване GS-US-380-1489.

д Проучване GS-US-380-1490.

е Включва пациенти, които са имали ≥ 50 копия/ml във времеви период през седмица 48 или 144; пациенти, които са прекратили рано участието си в проучването поради липса или загуба на ефикасност (n=0); пациенти, които са прекратили участието си поради причини, различни от нежелано събитие (НС), смърт или липса или загуба на ефикасност (съответно през седмици 48 и 144 B/F/TAF n=12 и 15; ABC/DTG/3TC n=2 и 7; DTG+F/TAF n=3 и 6), и са имали виремия ≥ 50 копия/ml при прекратяване на участието.

ж Включва пациенти, които са прекратили участието си поради НС или смърт във всеки момент от ден 1 до времеви период, ако това е довело до липса на вирусологични данни по отношение на лечението в дефинирания времеви период.

з Включва пациенти, които са прекратили участието си по причини, различни от НС, смърт, липса или загуба на ефикасност; напр. оттеглено съгласие, загубени в хода на проследяването и др.

B/F/TAF е неинфериорен за постигане на HIV-1 РНК < 50 копия/ml през седмици 48 и 144 в сравнение със съответно абакавир/долутегравир/ламивудин и с долутегравир + емтрицитабин/тенофовир алафенамид. Резултатите от лечението между групите на лечение са сходни между подгрупите по възраст, пол, раса, изходно вирусно натоварване, изходен брой на CD4+ клетките и регион.

В проучвания GS-US-380-1489 и GS-US-380-1490 средното повишаване на броя на CD4+ клетките в сравнение с изходно ниво през седмица 144 е 288, 317 и 289 клетки/mm³ в сборни групи на съответно В/Ф/ТАФ, абакавир/долутегравир/ламивудин и долутегравир + емтрицитабин/тенофовир алафенамид.

В незадължителната 96-седмична открита фаза на продължение на проучвания GS-US-380-1489 и GS-US-380-1490 се постигат и поддържат високи степени на вирусна супресия.

Инфектирани с HIV-1 пациенти с вирусна супресия

В проучването GS-US-380-1844 ефикасността и безопасността на преминаване от схема с долутегравир + абакавир/ламивудин или абакавир/долутегравир/ламивудин към В/Ф/ТАФ са оценени в рандомизирано, двойносляпо проучване при инфектирани с HIV-1 пациенти с вирусна супресия (HIV-1 РНК < 50 копия/ml) (n = 563). Пациентите трябва да са със стабилна супресия (HIV-1 РНК < 50 копия/ml) на изходната схема за най-малко 3 месеца преди включване в проучването. Пациентите са рандомизирани в съотношение 1:1 или да преминат към В/Ф/ТАФ на изходното ниво (n = 282), или да останат на изходната антивирусна схема (n = 281). Пациентите са със средна възраст 45 години (диапазон 20-71), 89% са мъже, 73% са от бялата раса и 22% са чернокожи. Седемнадесет процента (17%) от пациентите са идентифицирани като испано- или латиноамериканци. Честотата на различните субтипове на HIV-1 е сравнима в терапевтичните групи, като субтип В е преобладаващ в двете групи; 5% са със субтипове, различни от субтип В. Средният изходен брой на CD4+ клетките е 723 клетки/mm³ (диапазон 124-2 444).

В проучването GS-US-380-1878 ефикасността и безопасността на преминаване от абакавир/ламивудин или емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат (200/300 mg) плюс атазанавир или дарунавир (потенциран с кобицистат или ритонавир) към В/Ф/ТАФ са оценени в рандомизирано, открито проучване на инфектирани с HIV-1 възрастни с вирусна супресия (n = 577). Пациентите трябва да са със стабилна супресия на тяхната изходна схема за най-малко 6 месеца и не трябва преди това да са лекувани с какъвто и да е INSTI. Пациентите са рандомизирани в съотношение 1:1 или да преминат към В/Ф/ТАФ (n = 290), или да останат на изходната антивирусна схема (n = 287). Пациентите са със средна възраст 46 години (диапазон 20-79), 83% са мъже, 66% са от бялата раса и 26% са чернокожи. Деветнадесет процента (19%) от пациентите са идентифицирани като испано- или латиноамериканци. Средният изходен брой на CD4+ клетките е 663 клетки/mm³ (диапазон 62-2 582). Честотата на различните субтипове е сравнима в терапевтичните групи, като субтип В е преобладаващ в двете групи; 11% са с не-В субтипове. Пациентите са стратифицирани в зависимост от предходната схема на лечение. При скрининга 15% от пациентите получават абакавир/ламивудин плюс атазанавир или дарунавир (потенцирани с кобицистат или ритонавир) и 85% от пациентите получават емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат плюс атазанавир или дарунавир (потенцирани с кобицистат или ритонавир).

Резултатите от лечението в проучвания GS-US-380-1844 и GS-US-380-1878 до седмица 48 са представени в таблица 4.

Таблица 4: Вирусологични резултати от проучвания GS-US-380-1844 и GS-US-380-1878 през седмица 48^a

	Проучване GS-US-380-1844		Проучване GS-US-380-1878	
	В/Ф/ТАФ (n = 282)	ABC/DTG/3TC (n = 281)	В/Ф/ТАФ (n = 290)	Изходна схема, базирана на ATV- или DRV (n = 287)
HIV-1 РНК < 50 копия/ml	94%	95%	92%	89%
Разлика в лечението (95% CI)	-1,4% (-5,5% до 2,6%)		3,2% (-1,6% до 8,2%)	
HIV-1 РНК ≥ 50 копия/ml^b	1%	<1%	2%	2%
Разлика в лечението (95% CI)	0,7% (-1,0% до 2,8%)		0,0% (-2,5% до 2,5%)	

	Проучване GS-US-380-1844		Проучване GS-US-380-1878	
	V/F/TAF (n = 282)	ABC/DTG/3TC (n = 281)	V/F/TAF (n = 290)	Изходна схема, базирана на ATV- или DRV (n = 287)
Липса на вирусологични данни във времевия период през седмица 48	5%	5%	6%	9%
Прекратен прием на проучваното лекарство поради НС или смърт и последни измерени стойности на HIV-1 РНК < 50 копия/ml	2%	1%	1%	1%
Прекратен прием на проучваното лекарство по други причини и последни измерени стойности на HIV-1 РНК < 50 копия/ml ^б	2%	3%	3%	7%
Липсващи данни от времевия период, но продължаващ прием на проучваното лекарство	2%	1%	2%	2%

ABC = абакавир ATV = атазанавир DRV = дарунавир DTG = долутегравир 3TC = ламивудин

а Времевият период през седмица 48 е между ден 295 и 378 (включително).

б Включва пациенти, които са имали ≥ 50 копия/ml във времевия период през седмица 48; пациенти, които са прекратили участието си в проучването рано поради липса или загуба на ефикасност; пациенти, които са прекратили участието си поради причини, различни от липса, или загуба на ефикасност, и са имали виремия ≥ 50 копия/ml при прекратяване на участието.

в Включва пациенти, които са прекратили участието си по причини, различни от НС, смърт, липса или загуба на ефикасност; напр. оттеглено съгласие, загубени в хода на проследяването и др.

V/F/TAF е неинфериорен по отношение на контролната схема в двете проучвания. Резултатите от лечението между терапевтичните групи са сходни между подгрупите по възраст, пол, раса и регион.

В GS-US-380-1844, средната промяна от изходния брой на CD4+ клетки през седмица 48 е - 31 клетки/mm³ при пациентите, които преминават към V/F/TAF, и 4 клетки/mm³ при пациентите, които остават на абакавир/долутегравир/ламивудин. В GS-US-380-1878, средната промяна от изходния брой на CD4+ клетки през седмица 48 е 25 клетки/mm³ при пациентите, които преминават към V/F/TAF, и 0 клетки/mm³ при пациентите, които остават на изходната си схема.

Пациенти, коинфектирани с HIV и HBV

Броят на пациентите, коинфектирани с HIV и HBV, лекувани с V/F/TAF, е ограничен. В проучване GS-US-380-1490, 8 пациенти с HIV/HBV коинфекция на изходното ниво са рандомизирани да получават V/F/TAF. В седмица 48, 7 пациенти са със супресия на HBV (HBV ДНК < 29 IU/ml) и с HIV-1 РНК < 50 копия/ml. За един пациент липсват данни за HBV ДНК през седмица 48. В седмица 144, 5 пациенти са със супресия на HBV и имат HIV-1 РНК < 50 копия/ml. За трима пациенти липсват данни за HBV ДНК в седмица 144 (1 изгубен за проследяване от седмица 48, 1 изгубен за проследяване след седмица 72, и 1 изгубен за проследяване след седмица 120).

В проучване GS-US-380-1878 през седмица 48, 100% (8/8) от пациентите, коинфектирани с HIV/HBV на изходно ниво в рамките с Biktarvy поддържат HBV ДНК < 29 IU/ml (липсващи = изключени от анализа) и HIV РНК < 50 копия/ml.

Бременност

В проучване GS-US-380-5310 фармакокинетиката, ефикасността и безопасността на приемани веднъж дневно V/F/TAF са оценени в открито клинично проучване при бременни възрастни пациентки с вирусна супресия, с HIV-1 от втория или третия триместър до периода след раждането (n = 33). При всичките 32 възрастни участнички, които завършват проучването,

вирусната супресия се запазва в хода на бременността, при раждането и до седмица 18 след раждането. Медианата (Q1, Q3) на броя на CD4+ клетките на изходното ниво е 558 (409, 720) клетки/ μ l, а средната (Q1, Q3) промяна на броя на CD4+ клетките от изходното ниво до седмица 12 след раждането е 159 (27, 296) клетки/ μ l. Всичките 29 новородени участници са с резултат от PCR тест за HIV-1 отрицателен/неоткриваем при раждането и/или до възраст от 4 до 8 седмици.

Педиатрична популация

В проучване GS-US-380-1474, фармакокинетиката, безопасността и ефикасността на B/F/TAF са оценени при деца и юноши с HIV, с вирусна супресия, на възраст от 12 до < 18 години (≥ 35 kg) (n = 50), на възраст от 6 до < 12 години (≥ 25 kg) (n = 50) и на възраст ≥ 2 години (от ≥ 14 до < 25 kg) (n = 22).

Кохорта 1: Юноши с вирусна супресия (n = 50; от 12 до < 18 години; ≥ 35 kg)

Пациентите в кохорта 1 са на средна възраст 14 години (диапазон: от 12 до 17) и средно изходно тегло 51,7 kg (диапазон: от 35 до 123), 64% са от женски пол, 27% са от азиатски произход и 65% са чернокожи. На изходното ниво медианата на броя на CD4+ клетките е 750 клетки/ mm^3 (диапазон: от 337 до 1207), а медианата на CD4+% е 33% (диапазон: от 19% до 45%).

След преминаване към B/F/TAF 98% (49/50) от пациентите в кохорта 1 остават със супресия (HIV-1 РНК < 50 копия/ml) на седмица 48. Средната промяна от изходното ниво на броя на CD4+ на седмица 48 е -22 клетки/ mm^3 . Двама от 50 участници отговарят на критериите за включване в популацията за анализ на резистентността до седмица 48. Не е установена поява на резистентност към B/F/TAF до седмица 48.

Кохорта 2: Деца с вирусна супресия (n = 50; от 6 до < 12 години; ≥ 25 kg)

Пациентите в кохорта 2 са на средна възраст 10 години (диапазон: от 6 до 11) и средно изходно тегло 31,9 kg (диапазон: от 25 до 69), 54% са от женски пол, 22% са от азиатски произход и 72% са чернокожи. На изходното ниво медианата на броя на CD4+ клетките е 898 клетки/ mm^3 (диапазон 390 до 1991), а медианата на CD4+% е 37% (диапазон: 19% до 53%).

След преминаване към B/F/TAF 98% (49/50) от пациентите в кохорта 2 остават със супресия (HIV-1 РНК < 50 копия/ml) на седмица 48. Средната промяна от изходното ниво на броя на CD4+ на седмица 48 е -40 клетки/ mm^3 . Никой пациент не отговаря на критериите за анализ на резистентността до седмица 48.

Кохорта 3: Деца с вирусна супресия (n = 22; ≥ 2 години; ≥ 14 kg до < 25 kg)

Пациентите в кохорта 3 са на средна възраст 5 години (диапазон: от 3 до 9) и средно изходно тегло 18,8 kg (диапазон: от 14 до 24), 50% са от женски пол, 23% са от азиатски произход и 73% са чернокожи. На изходното ниво медианата на броя на CD4+ клетките е 962 клетки/ mm^3 (диапазон 365 до 1986), а медианата на CD4+% е 32% (диапазон: 24% до 46%).

След преминаване към B/F/TAF 91% (20/22) от пациентите в кохорта 3 остават със супресия (HIV-1 РНК < 50 копия/ml) на седмица 24. Средната промяна от изходното ниво на броя на CD4+ клетките на седмица 24 е -126 клетки/ mm^3 , а средната промяна на CD4+% от изходното ниво до седмица 24 е 0,2% (диапазон: от -7,7% до 7,5%). Никой пациент не отговаря на критериите за анализ на резистентността до седмица 24.

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с B/F/TAF в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечение на HIV-1 инфекция (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение, биктегравир се абсорбира с пикови плазмени концентрации 2,0-4,0 часа след прилагането на В/Ф/ТАФ. Спрямо прием на гладно, прилагането на В/Ф/ТАФ с храна с умерено (~600 kcal, 27% мазнини) или високо съдържание на мазнини (~800 kcal, 50% мазнини) води до повишаване на AUC на биктегравир (24%). Тази малка промяна не се счита за клинично значима и В/Ф/ТАФ може да се приема със или без храна.

След перорално приложение на В/Ф/ТАФ със или без храна при инфектирани с HIV-1 възрастни пациенти, средните фармакокинетични параметри при многократно прилагане (CV%) на биктегравир са $C_{max} = 6,15 \mu\text{g/ml}$ (22,9%), $AUC_{tau} = 102 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (26,9%) и $C_{trough} = 2,61 \mu\text{g/ml}$ (35,2%).

Емтрицитабин се абсорбира бързо и екстензивно след перорално приложение с пикови плазмени концентрации 1,5-2,0 часа след прилагане на В/Ф/ТАФ. Средната абсолютна бионаличност на емтрицитабин от 200 mg твърди капсули е 93%. Системната експозиция на емтрицитабин не се повлиява при приложение на емтрицитабин с храна и В/Ф/ТАФ може да се прилага със или без храна.

След перорално приложение на В/Ф/ТАФ със или без храна при инфектирани с HIV-1 възрастни пациенти средните фармакокинетични параметри при многократно прилагане (CV%) на емтрицитабин са $C_{max} = 2,13 \mu\text{g/ml}$ (34,7%), $AUC_{tau} = 12,3 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (29,2%) и $C_{trough} = 0,096 \mu\text{g/ml}$ (37,4%).

Тенофовир алафенамид се абсорбира бързо след перорално приложение с пикови плазмени концентрации 0,5-2,0 часа след прилагане на В/Ф/ТАФ. Спрямо прием на гладно, прилагането на тенофовир алафенамид с храна с умерено (~600 kcal, 27% мазнини) или високо съдържание на мазнини (~800 kcal, 50% мазнини) води до повишаване на AUC_{last} със съответно 48% и 63%. Тези малки промени не се считат за клинично значими и В/Ф/ТАФ може да се приема със или без храна.

След перорално приложение на В/Ф/ТАФ със или без храна при инфектирани с HIV-1 пациенти средните фармакокинетични параметри при многократно прилагане (CV%) на тенофовир алафенамид са $C_{max} = 0,121 \mu\text{g/ml}$ (15,4%), $AUC_{tau} = 0,142 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (17,3%).

Разпределение

In vitro свързването на биктегравир с човешките плазмени протеини е > 99% (свободна фракция ~0,25%). *In vitro* съотношението на концентрацията кръв/плазма на биктегравир е 0,64 при хора.

In vitro свързването на емтрицитабин с човешките плазмени протеини е < 4% и е независимо от концентрацията в диапазона от 0,02 до 200 $\mu\text{g/ml}$. При пикова плазмена концентрация средното съотношение на концентрацията плазма/кръв на емтрицитабин е ~1,0, а средното съотношение на концентрацията семенна течност/плазма на емтрицитабин е ~4,0.

In vitro свързването на тенофовир с човешките плазмени протеини е по-ниско от 0,7% и е независимо от концентрацията в диапазона от 0,01-25 $\mu\text{g/ml}$. *Ex vivo* свързването на тенофовир с човешките плазмени протеини в проби, взети по време на клинични проучвания, е приблизително 80%.

Биотрансформация

Метаболизмът е основен път за клирънс на биктегравир при хора. *In vitro* фенотипизиращите проучвания показват, че биктегравир се метаболизира главно от CYP3A и UGT1A1. След

прилагане на единична перорална доза [^{14}C]-биктегравир, ~60% от дозата от фекалиите съдържа основния непроменен десфлуоро-хидрокси-ВІС-цистеин конюгат и други второстепенни метаболити на окислението. Тридесет и пет процента от дозата се открива в урината и включва главно глюкоронид на биктегравир и други второстепенни метаболити на окислението и техните фаза II конюгати. Бъбречният клирънс на непромененото основно вещество е минимален.

След прилагане на [^{14}C]-емтрицитабин дозата емтрицитабин се открива напълно в урината (~86%) и фекалиите (~14%). Тринадесет процента от дозата се откриват в урината под формата на три предполагаеми метаболита. Биотрансформацията на емтрицитабин включва окисление на тиоловата група до получаване на 3'-сулфоксид диастереомери (~9% от дозата) и конюгиране с глюкуронова киселина до получаване на 2'-О-глюкуронид (~4% от дозата). Не са идентифицирани други метаболити.

Метаболизмът е основен път за елиминиране за тенофовир алафенамид при хора, за > 80% от пероралната доза. *In vitro* проучванията показват, че тенофовир алафенамид се метаболизира до тенофовир (основен метаболит) от катепсин А в РВМС (включително лимфоцити и други таргетни за HIV клетки) и макрофаги; и от карбоксилестераза-1 в хепатоцитите. *In vivo*, тенофовир алафенамид се хидролизира в клетките, за да образува тенофовир (основен метаболит), който се фосфорилира до активния метаболит тенофовир дифосфат. В клинични проучвания при хора, перорална доза от 25 mg тенофовир алафенамид води до концентрации на тенофовир дифосфат > 4 пъти по-високи в РВМС и > 90% по-ниски концентрации на тенофовир в плазмата, в сравнение с перорална доза от 245 mg тенофовир дизопроксил.

Елиминиране

Биктегравир се елиминира главно чрез чернодробен метаболизъм. Бъбречната екскреция на интактен биктегравир е второстепенен път (~1% от дозата). Плазменият полуживот на биктегравир е 17,3 часа.

Емтрицитабин се екскретира основно чрез бъбреците посредством гломерулна филтрация и активна тубулна секреция. Плазменият полуживот на емтрицитабин е приблизително 10 часа.

Тенофовир алафенамид се елиминира след метаболизъм до тенофовир. Тенофовир алафенамид и тенофовир имат медиана на плазмен полуживот съответно 0,51 и 32,37 часа. Тенофовир се елиминира чрез бъбреците посредством гломерулна филтрация и активна тубулна секреция. Бъбречната екскреция на интактен тенофовир алафенамид е второстепенен път с по-малко от 1% от дозата, която се елиминира в урината.

Линейност

Фармакокинетиката на биктегравир при многократно прилагане е пропорционална на дозата в дозовия диапазон от 25 до 100 mg. Фармакокинетиката на емтрицитабин при многократно прилагане е пропорционална на дозата в дозовия диапазон от 25 до 200 mg. Експозициите на тенофовир алафенамид са пропорционални на дозата в дозовия диапазон от 8 mg до 125 mg.

Други специални популации

Чернодробно увреждане

Не са наблюдавани клинично значими промени във фармакокинетиката на биктегравир при участници с умерена степен на чернодробно увреждане. Фармакокинетиката на емтрицитабин не е проучена при пациенти с чернодробно увреждане; емтрицитабин, обаче, не се метаболизира в значителна степен чрез чернодробните ензими, така че влиянието на чернодробното увреждане би трябвало да е ограничено. Не са наблюдавани клинично значими промени във фармакокинетиката на тенофовир алафенамид или неговия метаболит тенофовир при пациенти с лека, умерена или тежка степен на чернодробно увреждане.

Бъбречно увреждане:

Тежка степен на бъбречно увреждане (изчислен креатининов клирънс ≥ 15 и < 30 ml/минута)

Не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на биктегравир, тенофовир алафенамид или тенофовир между здравите участници и тези с тежка степен на бъбречно увреждане (изчислен CrCl ≥ 15 ml/min и < 30 ml/min) в проучвания фаза 1. В отделно проучване фаза 1 на емтрицитабин самостоятелно средната системна експозиция на емтрицитабин е по-висока при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (CrCl < 30 ml/min) ($33,7 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$), отколкото при участници с нормална бъбречна функция ($11,8 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$). Безопасността на Biktarvy не е установена при участници с изчислен креатининов клирънс ≥ 15 ml/min и < 30 ml/min.

Терминален стадий на бъбречна болест (изчислен креатининов клирънс < 15 ml/минута)

Експозицията на емтрицитабин и тенофовир при 12 пациенти с терминален стадий на бъбречна болест (изчислен CrCl < 15 ml/min) на дългосрочна хемодиализа, които получават емтрицитабин + тенофовир алафенамид в комбинация с елвитегравир + кобицистат като таблетка с комбинирана с фиксирани дози в проучване GS-US-292-1825 са значително по-високи, отколкото при пациенти с нормална бъбречна функция. Не се наблюдават клинично значими разлики във фармакокинетиката на тенофовир алафенамид при пациенти с терминален стадий на бъбречна болест на дългосрочна хемодиализа в сравнение с тези с нормална бъбречна функция. В фазата на удължаване на проучване GS-US-292-1825 по-ниска C_{trough} на биктегравир се наблюдава при пациенти с терминален стадий на бъбречна болест, които получават Biktarvy, в сравнение с пациентите с нормална бъбречна функция, но тази разлика не се счита за клинично значима. Не са идентифицирани допълнителни нежелани реакции при пациенти с терминален стадий на бъбречна болест на дългосрочна хемодиализа в това проучване (вж. точка 4.8).

Липсват фармакокинетични данни за биктегравир, емтрицитабин или тенофовир алафенамид при пациенти с терминален стадий на бъбречна болест (изчислен CrCl < 15 ml/min), които не са на дългосрочна хемодиализа. Безопасността на Biktarvy не е установена при тези пациенти.

Възраст, пол и раса

Фармакокинетиката на биктегравир, емтрицитабин и тенофовир не е напълно оценена при пациенти в старческа възраст (≥ 65 години). При популационните анализи с използване на сборни фармакокинетични данни от проучвания при възрастни не са идентифицирани каквито и да е клинично значими разлики, дължащи се на възрастта, пола или расата в експозициите на биктегравир, емтрицитабин или тенофовир алафенамид.

Педиатрична популация

Средната C_{max} , на биктегравир и експозициите на емтрицитабин и тенофовир алафенамид (AUC и/или C_{max}), постигнати при 50 деца на възраст между 6 и < 12 години (≥ 25 kg), които получават 50 mg/200 mg/25 mg доза B/F/TAF, както и при 22 деца на възраст ≥ 2 години (от ≥ 14 до < 25 kg), които получават 30 mg/120 mg/15 mg доза B/F/TAF в проучване GS-US-380-1474, по принцип са по-високи, отколкото експозициите при възрастни. Експозициите на биктегравир, емтрицитабин, тенофовир алафенамид и тенофовир при деца, юноши и възрастни са представени в таблици 5.

Таблица 5: Експозиции на биктегравир, емтрицитабин, тенофовир алафенамид и тенофовир при деца, юноши и възрастни

	Деца на възраст ≥ 2 години от ≥ 14 до < 25 kg ^a	Деца на възраст от 6 до < 12 години ≥ 25 kg ^a	Юноши на възраст от 12 до < 18 години ≥ 35 kg ^a	Възрастни ^б
	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) ^в	2 366,6 (78,8) ^г	2 327,4 (48,6)	2 256,7 (47,3) ^ж
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) ^в	226,7 (322,8) ^г	64,4 (25,0)	96,0 (37,4) ^з
TAF				
AUC _{tau} (ng•h/ml)	305,4 (42,6)	434,5 (94,9) ^д	347,9 (113,2) ^е	229,3 (63,0)
C _{max} (ng/ml)	413,8 (31,0)	581,8 (99,9) ^г	333,9 (110,6)	276,5 (62,4)
C _{tau} (ng/ml)	N/A	N/A	N/A	N/A
TFV				
AUC _{tau} (ng•h/ml)	326,6 (23,8)	427,7 (28,5)	333,5 (31,5)	292,6 (27,4) ^и
C _{max} (ng/ml)	21,9 (29,2)	35,5 (89,0)	24,0 (64,2)	15,2 (26,1) ^и
C _{tau} (ng/ml)	10,3 (30,5) ^в	14,0 (30,2) ^г	11,1 (32,4)	10,6 (28,5) ^и

BIC = биктегравир; FTC = емтрицитабин; TAF = тенофовир алафенамид фумарат; TFV = тенофовир

N/A = неприложимо; %CV = процент коефициент на вариация

Данните са представени като средни (%CV).

а Интензивни ФК данни от проучване GS-US-380-1474

б Интензивни ФК данни от проучвания GS-US-380-1489, GS-US-380-1490, GS-US-380-1844, GS-US-380-1878 за ФК експозиции и популационните ФК данни от проучвания GS-US-292-0104 и GS-US-292-0111 за ФК експозиции на TFV

в n = 11

г n = 24

д n = 22

е n = 23

ж n = 75

з n = 74

и n = 841

Бременност

Плазмените експозиции на биктегравир, емтрицитабин и тенофовир алафенамид са по-ниски по време на бременността в сравнение със след раждането, докато експозициите след раждането са като цяло по-високи, отколкото при възрастни, които не са бременни (таблица 6). Експозициите като цяло са сходни между втория и третия триместър на бременността; експозициите също като цяло са сходни между седмица 6 и 12 след раждането. Въз основа на връзката експозиция-отговор за биктегравир, емтрицитабин и тенофовир алафенамид промените в експозициите по време на бременността не се считат за клинично значими, но въпреки това се препоръчват конкретни корекции на дозата за едновременно прилагани лекарства или добавки, съдържащи

поливалентни катиони, при бременни пациентки (вж. точка 4.5).

Таблица 6: ФК параметри на биктегравир, емтрицитабин и тенофовир алафенамид в стационарно състояние при инфектирани с HIV бременни жени с вирусна супресия през третия триместър и седмица 12 след раждането в сравнение с исторически данни при възрастни, които не са бременни, с HIV-1

Параметър Средно (%CV)	Трети триместър (N = 30)	Седмица 12 след раждането (N = 32)	Възрастни пациентки, които не са бременни, с HIV-1
Биктегравир			
$C_{\max}$ (μg на ml)	5,37 (25,9)	11,0 (24,9)	6,15 (22,9) ^б
AUC_{τ} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}$ на ml)	60,2 (29,1)	148 (28,5)	102 (26,9) ^б
AUC_{τ} на несвързаното вещество ^а ($\mu\text{g}\cdot\text{h}$ на ml)	0,219 (33,9)	0,374 (32,2)	NA
C_{trough} (μg на ml)	1,07 (41,7)	3,64 (34,1)	2,61 (35,2) ^б
Емтрицитабин			
$C_{\max}$ (μg на ml)	2,59 (26,5)	3,36 (26,9)	2,13 (34,7) ^в
AUC_{τ} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}$ на ml)	10,4 (20,3)	15,3 (21,9)	12,3 (29,2) ^в
C_{trough} (μg на ml)	0,05 (27,2)	0,08 (33,7)	0,096 (37,4) ^в
Тенофовир алафенамид			
$C_{\max}$ (μg на ml)	0,27 (42,1)	0,49 (52,5)	0,121 (15,4) ^г
AUC_{τ} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}$ на ml)	0,21 (45,0)	0,30 (31,8)	0,142 (17,3) ^г
AUC_{τ} на несвързаното вещество ^а ($\mu\text{g}\cdot\text{h}$ на ml)	0,016 (28,4)	0,017 (23,4)	NA

CV = коефициент на вариация; NA = липсват данни

1. Изчислено чрез коригиране на отделните изчислени стойности на AUC_{τ} по % несвързана фракция.
2. От популяционен ФК анализ в проучвания 1489, 1490, 1844 и 1878; N = 1 193.
3. От интензивен ФК анализ в проучвания 1489, 1490, 1844 и 1878; N = 77.
4. От популяционен ФК анализ в проучвания 1489 и 1490; N = 486.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Биктегравир не е мутагенен или кластогенен при конвенционални тестове за генотоксичност.

Биктегравир не е канцерогенен в едно 6-месечно проучване при трансгенни мишки gasH2 (при дози до 100 mg/kg/ден при мъжките и 300 mg/kg/ден при женските, които водят до експозиции, съответно при мъжките и женските, приблизително 15 и 23 пъти експозицията при хора в препоръчителната доза при хора) нито в 2-годишно проучване при плъхове (при дози до 300 mg/kg/ден, които водят до експозиции приблизително 31 пъти експозицията при хора).

Проучванията на биктегравир при маймуни показват, че черният дроб е основният таргетен орган по отношение на токсичността. Хепатобилиарната токсичност е описана при 39-седмично проучване при дози от 1 000 mg/kg/ден, които водят до експозиции приблизително 16 пъти експозицията при хора при препоръчителната доза за хора и е частично обратима след 4-седмичен период на възстановяване.

Проучванията при животни с биктегравир не откриват доказателства за тератогенност или ефект върху репродуктивната функция. При потомството на женски плъхове и зайци, лекувани

с биктегравир по време на бременността, не се наблюдават токсикологично значими ефекти върху крайните точки на развитието.

Неклиничните данни за емтрицитабин не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, канцерогенен потенциал, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието. При емтрицитабин се наблюдава нисък канцерогенен потенциал при мишки и плъхове.

Неклиничните проучвания на тенофовир алафенамид при плъхове и кучета показват, че костите и бъбреците са основните прицелни органи по отношение на токсичността. Токсичност по отношение на костите е наблюдавана като намалена костна минерална плътност при плъхове и кучета при експозиции на тенофовир, които са поне 43 пъти по-високи от очакваните след прилагане на В/Ф/ТАФ. Минимална инфилтрация с хистиоцити е налична в окото при кучета при експозиции на тенофовир алафенамид и тенофовир приблизително съответно 14 и 43 пъти по-високи, спрямо онези, очаквани след прилагане на В/Ф/ТАФ.

Тенофовир алафенамид не е мутагенен или кластогенен при конвенционални тестове за генотоксичност.

Тъй като има по-ниска експозиция на тенофовир при плъхове и мишки след приложение на тенофовир алафенамид в сравнение с тенофовир дизопроксил, са проведени проучвания за канцерогенност и перипостнатално проучване при плъхове само с тенофовир дизопроксил. Конвенционалните проучвания за канцерогенен потенциал, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието не показват особен риск за хора. Проучванията за репродуктивна токсичност при плъхове и зайци не показват ефект върху чифтосването, фертилитета, бременността или параметрите на плода. Тенофовир дизопроксил, обаче, намалява индекса на жизнеността и теглото на малките при проучване за пери- и постнатална токсичност при токсични дози за майката.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза (Е460)

Кроскармелоза натрий (Е468)

Магнезиев стеарат (Е470b)

Филмово покритие

Поливинилов алкохол (Е203)

Титанов диоксид (Е171)

Макрогол (Е1521)

Талк (Е553b)

Червен железен оксид (Е172)

Черен железен оксид (Е172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Бутилка

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Съхранявайте бутилката плътно затворена. Да не се използва, ако запечатващото фолио на отвора на бутилката е с нарушена цялост или липсва.

Блистер

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Не използвайте, ако фолиото на блистера е с нарушена цялост или пробито.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Предлагат се следните видове опаковки:

Бутилка

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg таблетките и 50 mg/200 mg/25 mg таблетките са опаковани в бяла бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE) със защитена от деца запушалка на винт от полипропилен с непрекъсната резба, с индукционно запечатано алуминиево фолио, съдържаща 30 филмирани таблетки. Всяка бутилка съдържа сушител силикагел и полиестерен тампон.

- Картонена опаковка, съдържаща 1 бутилка с 30 филмирани таблетки
- Картонена опаковка, съдържаща 90 (3 бутилки с по 30) филмирани таблетки.

Блистер

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg опаковки с блистери, състоящи се от филм от поливинилхлорид/полиетилен/полихлоротрифлуоретиле (PVC/PE/PCTFE), запечатан с покривно алумиево фолио, със сушител молекулно сито във всяко гнездо на блистера.

- Картонена опаковка, съдържаща 30 филмирани таблетки (4 блистера по 7 филмирани таблетки и 1 блистер по 2 филмирани таблетки).
- Картонена опаковка, съдържаща 90 (3 опаковки по 30) филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 21 юни 2018 г.

Дата на последно подновяване: 10 Януари 2023 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА
УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ДАННИ ВЪРХУ БУТИЛКАТА И КАРТОНЕНАТА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg филмирани таблетки
биктегравир/емтрицитабин/тенофовир алафенамид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа биктегравир натрий, еквивалентен на 30 mg биктегравир, 120 mg емтрицитабин и тенофовир алафенамид фумарат, еквивалентен на 15 mg тенофовир алафенамид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 филмирани таблетки

90 (3 бутилки с 30) филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. **Съхранявайте бутилката плътно затворена.**

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1289/005 30 филмирани таблетки
EU/1/18/1289/006 90 (3 бутилки с 30) филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg [Само външната опаковка]

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор [Само външната опаковка]

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC {номер}
SN {номер}
NN {номер}

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ДАННИ ВЪРХУ БУТИЛКАТА И КАРТОНЕНАТА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg филмирани таблетки
биктегравир/емтрицитабин/тенофовир алафенамид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа биктегравир натрий, еквивалентен на 50 mg биктегравир, 200 mg емтрицитабин и тенофовир алафенамид фумарат, еквивалентен на 25 mg тенофовир алафенамид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 филмирани таблетки

90 (3 бутилки с 30) филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. **Съхранявайте бутилката плътно затворена.**

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1289/001 30 филмирани таблетки
EU/1/18/1289/002 90 (3 бутилки с 30) филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg [Само външната опаковка]

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор [Само външната опаковка]

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC {номер}
SN {номер}
NN {номер}
[Само външната опаковка]

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg филмирани таблетки
биктегравир/емтрицитабин/тенофовир алафенамид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа биктегравир натрий, еквивалентен на 50 mg биктегравир, 200 mg емтрицитабин и тенофовир алафенамид фумарат, еквивалентен на 25 mg тенофовир алафенамид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1289/003 30 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Biktarvy [Само външната опаковка]

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC {номер}
SN {номер}
NN {номер}

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА ГРУПОВА ОПАКОВКА ЗА БЛИСТЕРИ (С BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg филмирани таблетки
биктегравир/емтрицитабин/тенофовир алафенамид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа биктегравир натрий, еквивалентен на 50 mg биктегравир, 200 mg емтрицитабин и тенофовир алафенамид фумарат, еквивалентен на 25 mg тенофовир алафенамид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Групова опаковка: 90 (3 опаковки по 30) филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1289/004 90 (3 блистерни опаковки с по 30) филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Biktarvy [Само външната опаковка]

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC {номер}
SN {номер}
NN {номер}

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**МЕЖДИННА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА ГРУПОВА ОПАКОВКА ЗА БЛИСТЕРИ
(БЕЗ BLUE BOX)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg филмирани таблетки
биктегравир/емтрицитабин/тенофовир алафенамид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа биктегравир натрий, еквивалентен на 50 mg биктегравир, 200 mg емтрицитабин и тенофовир алафенамид фумарат, еквивалентен на 25 mg тенофовир алафенамид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 филмирани таблетки. Компонент на групова опаковка. Да не се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение

Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1289/004 90 (3 блистерни опаковки с по 30) филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Biktarvy [Само външната опаковка]

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР (по 7 таблетки)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg таблетки
биктегравир/емтрицитабин/тенофовир алафенамид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gilead Sciences Ireland UC

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ПН
ВТ
СР
ЧТ
ПТ
СБ
НД

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР (по 2 таблетки)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg таблетки
биктегравир/емтрицитабин/тенофовир алафенамид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gilead Sciences Ireland UC

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Ден Включено е подчертано празно поле.
Ден Включено е подчертано празно поле.

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg филмирани таблетки биктегравир/емтрицитабин/тенофовир алафенамид (bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Ако Biktarvy е предписан за Вашето дете, обърнете внимание, че цялата информация в тази листовка е адресирана до него (в този случай четете „Вашето дете“ вместо „Вие“).

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Biktarvy и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Biktarvy
3. Как да приемате Biktarvy
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Biktarvy
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Biktarvy и за какво се използва

Biktarvy съдържа три активни вещества:

- **биктегравир**, антиретровирусно лекарство, познато като интегразен инхибитор
- **емтрицитабин**, антиретровирусно лекарство, познато като нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза (НИОТ)
- **тенофовир алафенамид**, антиретровирусно лекарство, познато като нуклеотиден инхибитор на обратната транскриптаза (НТИОТ)

Biktarvy представлява една таблетка за лечение на инфекция с човешки имунодефицитен вирус тип 1 (ХИВ-1) при възрастни, юноши и деца на възраст 2 и повече години с тегло най-малко 14 kg.

Biktarvy намалява количеството на ХИВ в тялото Ви. Това ще подобри имунната Ви система и ще намали риска от развитие на заболявания, свързани с ХИВ инфекцията.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Biktarvy

Не приемайте Biktarvy

- ако сте алергични към биктегравир, емтрицитабин, тенофовир алафенамид или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6 на тази листовка).
- Ако в момента приемате някое от следните лекарства:
 - **рифампицин**, използван за лечение на бактериални инфекции, като туберкулоза
 - **жълт кантарион** (*Hypericum perforatum*), растително лекарство, използвано за лечение на депресия и тревожност, или продукти, които го съдържат.

→ Ако нещо от изброеното се отнася за Вас, **не приемайте Biktarvy и незабавно уведомете Вашия лекар.**

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Biktarvy:

- **Ако имате чернодробни проблеми или в миналото сте имали чернодробно заболяване, включително хепатит.** При пациентите с чернодробно заболяване, включително хроничен хепатит В или С, които са лекувани с антиретровирусни средства, има по-висок риск от тежки чернодробни усложнения, които може да доведат до смърт. Ако имате хепатит В инфекция, Вашият лекар ще обмисли внимателно най-добрата схема на лечение за Вас.
 - **Ако имате хепатит В инфекция.** Чернодробните проблеми може да се влошат след спиране на Biktarvy.
- Не спирайте приема на Biktarvy, ако имате хепатит В. Първо разговаряйте с Вашия лекар. За повече подробности вижте точка 3, *Не спирайте приема на Biktarvy.*
- **Ако сте имали бъбречно заболяване или изследванията са показали проблеми с бъбреците.** Вашият лекар може да назначи кръвни изследвания за проследяване на функцията на бъбреците Ви при започване и по време на лечение с Biktarvy.

Докато приемате Biktarvy

След като започнете да приемате Biktarvy, следете за:

- **Признаци на възпаление или инфекция**
 - **Болка в ставите, скованост или проблеми с костите**
- Ако забележите някой от тези симптоми, **незабавно информирайте Вашия лекар.** За повече информация вижте точка 4, *Възможни нежелани реакции.*

Когато приемате Biktarvy дълго време, има вероятност да се появят такива проблеми (вижте *Предупреждения и предпазни мерки*).

Това лекарство не води до излекуване на ХИВ инфекцията. Докато приемате Biktarvy, при Вас все още може да се развият инфекции или други заболявания, свързани с ХИВ инфекцията.

Деца и юноши

Не давайте това лекарство на деца на възраст под 2 години или с тегло под 14 kg независимо от възрастта. Употребата на Biktarvy при деца на възраст под 2 години или с тегло под 14 kg не е проучвана. За деца и юноши с тегло 25 kg или повече се предлагат Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg филмирани таблетки.

Получени са съобщения за загуба на костна маса при някои деца на възраст от 3 до по-малко от 12 години, които получават едно от активните вещества (тенофовир алафенамид), съдържащи се в Biktarvy. Ефектите върху дългосрочното костно здраве и риска от счупвания в бъдеще при деца са неясни. Вашият лекар ще проследява костното здраве на Вашето дете според необходимостта.

Други лекарства и Biktarvy

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Biktarvy може да взаимодейства с други

лекарства. В резултат на това количеството на Biktarvy или на другите лекарства в кръвта Ви може да бъде променено. Това може да спре нормалното действие на лекарствата Ви или може да влоши нежеланите лекарствени реакции. В някои случаи може да се наложи Вашият лекар да промени дозата или да провери нивата на лекарствата в кръвта.

Лекарства, които никога не трябва да се приемат с Biktarvy:

- **Рифампицин**, използван за лечение на бактериални инфекции, като туберкулоза
- **жълт кантарион** (*Hypericum perforatum*), растително лекарство, използвано за лечение на депресия и тревожност, или продукти, които го съдържат.

→ Ако приемате някое от тези лекарства, **не приемайте Biktarvy и незабавно уведомете Вашия лекар.**

Информирайте Вашия лекар, ако приемате:

- **лекарства, използвани за лечение на ХИВ и/или хепатит В**, съдържащи:
 - адефовир дипивоксил, атазанавир, биктегравир, емтрицитабин, ламивудин, тенофовир алафенамид или тенофовир дизопроксил
- **антибиотици, използвани за лечение на бактериални инфекции**, съдържащи:
 - азитромицин, кларитромицин, рифабутин или рифапентин
- **антиконвулсанти**, използвани за лечение на епилепсия, съдържащи:
 - карбамазепин, окскарбазепин, фенobarбитал или фенитоин
- **имуносупресори, използвани за контрол на имунния отговор на организма** Вследствие от трансплантация, съдържащи циклоспорин
- **лекарства за лечение на язва**, съдържащи сулфат

→ **Информирайте Вашия лекар, ако приемате някое от тези лекарства.** Не спирайте лечението, без да разговаряте с Вашия лекар.

Потърсете съвет от лекар или фармацевт, ако приемате:

- **антиациди** за лечение на стомашни язви, киселини в стомаха или киселинен рефлукс, съдържащи алуминиев и/или магнезиев хидроксид
- **хранителни добавки с минерали или витамини**, съдържащи магнезий или желязо

→ **Консултирайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Biktarvy**, ако приемате някое от тези лекарства.

- **Антиацидни средства и хранителни добавки, съдържащи алуминий и/или магнезий:** ще трябва да приемате Biktarvy поне 2 часа **преди** антиацидните средства или добавките, съдържащи алуминий и/или магнезий. Или можете да приемате Biktarvy с храна поне 2 часа **след това**. Ако сте бременна, вижте „Бременност и кърмене“.
- **Хранителни добавки, съдържащи желязо:** ще трябва да приемате Biktarvy поне 2 часа **преди** добавките, съдържащи желязо, или можете да ги приемате заедно, с храна по което и да е време. Ако сте бременна, вижте „Бременност и кърмене“.

Бременност и кърмене

- Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.
- Незабавно уведомете Вашия лекар, ако забременеете, и попитайте за потенциалните ползи и рискове от Вашето антиретровирусно лечение за Вас и Вашето дете.
- **Антиациди и добавки, съдържащи алуминий и/или магнезий:** по време на бременността ще трябва да приемате Biktarvy най-малко 2 часа **преди** или 6 часа **след** приемане на антиациди, лекарства или добавки, съдържащи алуминий и/или магнезий.
- **Добавки или лекарства, съдържащи калций и/или желязо:** по време на бременността ще трябва да приемате Biktarvy най-малко 2 часа **преди** или 6 часа **след** приемане на

добавки или лекарства, съдържащи калций и/или желязо. Можете също да ги приемате с храна по всяко време.

Ако по време на бременността сте приемали Biktarvy, Вашият лекар може да назначи редовни кръвни изследвания, както и други диагностични изследвания, за да проследява развитието на детето Ви. При деца, чиито майки са приемали нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза (НИОТ) по време на бременността, ползата от защитата срещу ХИВ е по-голяма от риска от нежелани реакции.

Недейте да кърмите по време на лечение с Biktarvy. Това се налага, защото някои от активните вещества на това лекарство преминават в кърмата. Не се препоръчва кърмене при жени, които са ХИВ-положителни, тъй като ХИВ инфекцията може да се предаде на бебето чрез кърмата. Ако кърмите или смятате да кърмите, **трябва да обсъдите това с Вашия лекар възможно най-скоро.**

Шофиране и работа с машини

Biktarvy може да предизвика замаяност. Ако почувствате замаяност, когато приемате Biktarvy, не шофирайте, не карайте велосипед и не използвайте никакви инструменти или машини.

Biktarvy съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Biktarvy

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Таблетките Biktarvy се предлагат като два вида таблетки, съдържащи различно количество на активните вещества. Вашият лекар ще предпише подходящия вид таблетки за Вашата възраст и тегло.

Препоръчителната доза е:

Деца на 2 и повече години, които са с тегло най-малко 14 kg, но под 25 kg: една таблетка всеки ден със или без храна (една таблетка 30 mg/120 mg/15 mg).

Поради горчивия вкус се препоръчва таблетката да не се дъвче или разтрошава. Ако срещате затруднения да гълтате таблетката цяла, може да я разделите наполовина. Приемете двете половини на таблетката една след друга, за да приемете цялата доза. Не съхранявайте разделената таблетка.

Делителната черта на таблетката е само за улесняване на счупването, ако на Вашето дете му е трудно да глътне цялата таблетка.

Груповата опаковка за 90 дни съдържа три опаковки за 30 дни заедно.

→ **Потърсете съвет от лекар или фармацевт, ако приемате:**

- **антиациди** за лечение на стомашни язви, киселини в стомаха или киселинен рефлукс, съдържащи алуминиев и/или магнезиев хидроксид
- **хранителни добавки с минерали или витамини**, съдържащи магнезий или желязо

→ **Вижте точка 2 за повече информация** относно приема на тези лекарства или добавки с Biktarvy.

Ако сте на диализа, приемете Вашата дневна доза Biktarvy след приключване на диализата.

Ако сте приели повече от необходимата доза Biktarvy

Ако сте приели по-голяма от препоръчителната доза Biktarvy, съществува по-висок риск от развитие на нежелани реакции на това лекарство (вижте точка 4, *Възможни нежелани реакции*).

Свържете се незабавно с Вашия лекар или с най-близкия център за спешна помощ за съвет. Вземете с Вас бутилката с таблетките или картонената опаковка, за да опишете по-лесно какво лекарство сте приели.

Ако сте пропуснали да приемете Biktarvy

Важно е да не пропускате доза от Biktarvy.

Ако пропуснете доза:

- **Ако го забележите в рамките на 18 часа** от обичайното време за приемане на Biktarvy, трябва да вземете таблетката възможно най-скоро. След това приемете следващата доза както обичайно.
- **Ако го забележите след 18 часа или по-късно** от обичайното време за приемане на Biktarvy, не приемайте пропуснатата доза. Изчакайте и приемете следващата доза в обичайното време.

Ако повърнете след по малко от 1 час след приема на Biktarvy, вземете друга таблетка. Ако повърнете след повече от 1 час след приема на Biktarvy, не трябва да приемате друга таблетка до следващата редовно планирана таблетка.

Не спирайте приема на Biktarvy

Не спирайте приема на Biktarvy, без да сте се посъветвали с Вашия лекар. Спирането на приема на Biktarvy може сериозно да повлияе на отговора Ви към бъдещо лечение. Ако по някаква причина приемът на Biktarvy е спрял, посъветвайте се с Вашия лекар, преди да започнете отново да приемате таблетки Biktarvy.

Когато запасът Ви от Biktarvy започне да намалява, вземете още от Вашия лекар или фармацевт. Това е много важно, тъй като количеството на вируса може да започне да се повишава, ако лекарството бъде спряно дори и за кратко време. След това заболяването може да се лекува по-трудно.

Ако имате инфекция както с ХИВ, така и с хепатит В, е особено важно да не спирате лечението с Biktarvy преди първо да се посъветвате с Вашия лекар. Възможно е след спиране на лечението да се наложат кръвни изследвания в продължение на няколко месеца. При някои пациенти с напреднало чернодробно заболяване или цироза, спиране на лечението не се препоръчва, тъй като това може да доведе до влошаване на хепатита, което може да е животозастрашаващо.

→ **Уведомете Вашия лекар незабавно,** ако след спиране на лечението забележите нови или необичайни симптоми, особено ако това са прояви, които бихте свързали с хепатит В инфекция.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Възможни нежелани реакции: незабавно кажете на лекаря за

- **Каквито и да е признаци на възпаление или инфекция.** При някои пациенти с напреднала ХИВ инфекция (СПИН) и анамнеза за опортюнистични инфекции (инфекции, които се развиват при хора със слаба имунна система) може да се появят признаци и симптоми на възпаление от предишни инфекции, скоро след започване на анти-ХИВ лечението. Смята се, че тези симптоми се дължат на подобрене на имунния отговор на организма, което му позволява да се бори с инфекции, които може да са съществували без очевидни симптоми.
- **Могат да възникнат автоимунни нарушения,** при които имунната система атакува здрави тъкани на тялото, след като започнете приема на лекарства за лечение на ХИВ инфекцията. Автоимунните нарушения могат да възникнат много месеци след началото на лечението. Следете за някакви симптоми на инфекция или други симптоми като:
 - мускулна слабост
 - слабост, започваща от ръцете и стъпалата и преминаваща нагоре към тялото
 - сърцебиене, треперене или хиперактивност

→ Ако забележите описаните по-горе нежелани реакции, уведомете незабавно Вашия лекар.

Чести нежелани реакции

(може да засегнат до 1 на 10 души)

- депресия
- ярки сънища
- главоболие
- замаяност
- диария
- гадене
- умора

Нечести нежелани реакции

(може да засегнат до 1 на 100 души)

- анемия
- повръщане
- болка в стомаха
- храносмилателни проблеми, които водят до дискомфорт след хранене (*диспепсия*)
- отделяне на газове (*флатуленция*)
- оток на лицето, устните, езика или гърлото (*ангиоедем*)
- сърбеж (*пруритус*)
- обрив
- копривна треска (*уртикария*)
- болка в ставите (*артралгия*)
- мисли и опит за самоубийство (особено при пациенти, които преди са имали депресия или психични проблеми)
- тревожност
- нарушения на съня

Кръвните изследвания също може да покажат:

- повишени нива на вещества, наречени билирубин и/или серумен креатинин в кръвта

Редки нежелани реакции

(може да засегнат до 1 на 1 000 души)

- синдром на Стивънс-Джонсън е сериозно животозастрашаващо състояние, което обикновено започва с грипоподобни симптоми. След няколко дни се появяват други симптоми, включително:
 - болезнена зачервена или лилава кожа, която изглежда изгоряла и се бели
 - мехури по кожата, устата, носа и гениталиите
 - зачервени, болезнени очи, които сълзят

→ Ако имате някои от тези симптоми, незабавно спрете приема на лекарството и веднага кажете на Вашия лекар.

→ Ако някоя от нежеланите реакции стане сериозна, уведомете Вашия лекар.

Други реакции, които може да се наблюдават по време на лечение на ХИВ

Честотата на следните нежелани реакции е неизвестна (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата).

- **Проблеми с костите.** Някои пациенти, приемащи комбинирани антиретровирусни лекарства, като Biktarvy, може да развият костно заболяване, наречено *остеонекроза* (костната тъкан умира поради прекъсване на притока на кръв към костта). Продължителният прием на този вид лекарства, приемът на кортикостероиди, пиенето на алкохол, много слабата имунна система и наднормено тегло може да са някои от многото рискови фактори за развитие на това заболяване. Признаци на остеонекроза са:
 - скованост в ставите
 - болки в ставите (особено в ханша, колената и раменете)
 - затруднени движения

→ Ако забележите някой от тези симптоми, уведомете Вашия лекар.

По време на лечението на ХИВ може да се наблюдава повишаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Това е отчасти свързано с възстановяването на здравето и начина на живот, а в случая с липидите в кръвта - понякога със самите лекарства за ХИВ. Вашият лекар ще направи изследвания за тези промени.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Biktarvy

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и бутилката или блистерите след „Годен до:“/„EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Съхранявайте бутилката плътно затворена. Да не се използва, ако запечатващото фолио на отвора на бутилката е с нарушена цялост или липсва.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Biktarvy

Активни вещества: биктегравир, емтрицитабин и тенофовир алафенамид. Всяка Biktarvy таблетка съдържа биктегравир натрий, еквивалентен на 30 mg биктегравир, 120 mg емтрицитабин и тенофовир алафенамид фумарат, еквивалентен на 15 mg тенофовир алафенамид.

Други съставки:

Ядро на таблетката

микрористална целулоза (E460), кроскармелоза натрий (E468), магнезиев стеарат (E470b).

Филмово покритие

Поливинилов алкохол (E203), титанов диоксид (E171), макрогол (E1521), талк (E553b), червен железен оксид (E172), черен железен оксид (E172).

Как изглежда Biktarvy и какво съдържа опаковката

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg филмирани таблетки са розови, с форма на капсула, с вдлъбнато релефно означение „BVY“ от едната страна и делителна черта от другата страна на таблетката.

Таблетките се доставят в бутилка. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Biktarvy се доставя в бутилки по 30 таблетки, както и в опаковки от 3 бутилки, всяка съдържаща по 30 таблетки. Всяка бутилка съдържа сушител силикагел, който трябва да остане в бутилката, за да се предпазват таблетките. Сушителят силикагел е поставен в отделно саше или контейнерче и не трябва да се поглъща.

Притежател на разрешението за употреба

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ирландия

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Gilead Sciences GmbH
Tel: + 49 (0) 89 8998900

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 (0) 21 7928790

România

Gilead Sciences (GSR) S.R.L
Tel: + 40 31 631 18 00

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Листовка: информация за потребителя

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg филмирани таблетки биктегравир/емтрицитабин/тенофовир алафенамид (bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Ако Biktarvy е предписан за Вашето дете, обърнете внимание, че цялата информация в тази листовка е адресирана до него (в този случай четете „Вашето дете“ вместо „Вие“).

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Biktarvy и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Biktarvy
3. Как да приемате Biktarvy
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Biktarvy
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Biktarvy и за какво се използва

Biktarvy съдържа три активни вещества:

- **биктегравир**, антиретровирусно лекарство, познато като инхибитор на трансфера на вериги от интегразата (INSTI)
- **емтрицитабин**, антиретровирусно лекарство, познато като нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза (НИОТ)
- **тенофовир алафенамид**, антиретровирусно лекарство, познато като нуклеотиден инхибитор на обратната транскриптаза (НТИОТ)

Biktarvy представлява една таблетка за лечение на инфекция с човешки имунодефицитен вирус тип 1 (ХИВ-1) при възрастни, юноши и деца на възраст 2 и повече години и тегло най-малко 14 kg.

Biktarvy намалява количеството на ХИВ в тялото Ви. Това ще подобри имунната Ви система и ще намали риска от развитие на заболявания, свързани с ХИВ инфекцията.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Biktarvy

Не приемайте Biktarvy

- **ако сте алергични към биктегравир, емтрицитабин, тенофовир алафенамид или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6 на тази листовка).**

- **Ако в момента приемате някое от следните лекарства:**
 - **рифампицин**, използван за лечение на бактериални инфекции, като туберкулоза
 - **жълт кантарион** (*Hypericum perforatum*), растително лекарство, използвано за лечение на депресия и тревожност, или продукти, които го съдържат.

→ Ако нещо от изброеното се отнася за Вас, **не приемайте Biktarvy и незабавно уведомете Вашия лекар.**

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Biktarvy:

- **Ако имате чернодробни проблеми или в миналото сте имали чернодробно заболяване, включително хепатит.** При пациентите с чернодробно заболяване, включително хроничен хепатит В или С, които са лекувани с антиретровирусни средства, има по-висок риск от тежки чернодробни усложнения, които може да доведат до смърт. Ако имате инфекция с хепатит В. Вашият лекар ще обмисли внимателно най-добрата схема на лечение за Вас.
 - **Ако имате инфекция с хепатит В.** Чернодробните проблеми може да се влошат след спиране на Biktarvy.
- Не спирайте приема на Biktarvy, ако имате хепатит В. Първо разговаряйте с Вашия лекар. За повече подробности вижте точка 3, *Не спирайте приема на Biktarvy.*
- **Ако сте имали бъбречно заболяване или изследванията са показали проблеми с бъбреците.** Вашият лекар може да назначи кръвни изследвания за проследяване на функцията на бъбреците Ви при започване и по време на лечение с Biktarvy.

Докато приемате Biktarvy

След като започнете да приемате Biktarvy, следете за:

- **Признаци на възпаление или инфекция**
- **Болка в ставите, скованост или проблеми с костите**

→ Ако забележите някой от тези симптоми, **незабавно информирайте Вашия лекар.** За повече информация вижте точка 4, *Възможни нежелани реакции.*

Когато приемате Biktarvy дълго време, има вероятност да се появят такива проблеми (вижте *Предупреждения и предпазни мерки*).

Това лекарство не води до излекуване на ХИВ инфекцията. Докато приемате Biktarvy, при Вас все още може да се развият инфекции или други заболявания, свързани с ХИВ инфекцията.

Деца и юноши

Не давайте това лекарство на деца и юноши с тегло под 25 kg независимо от възрастта. За деца на възраст 2 или повече години, които са с тегло най-малко 14 kg, но по-малко от 25 kg се предлага Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg филмирани таблетки. Употребата на Biktarvy при деца на възраст под 2 години или с тегло под 14 kg не е проучвана.

Получени са съобщения за загуба на костна маса при някои деца на възраст от 3 до по-малко от 12 години, които получават едно от активните вещества (тенофовир алафенамид), съдържащи се в Biktarvy. Ефектите върху дългосрочното костно здраве и риска от счупвания в бъдеще при деца са неясни. Вашият лекар ще проследява костното здраве на Вашето дете според необходимостта.

Други лекарства и Biktarvy

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Biktarvy може да взаимодейства с други лекарства. В резултат на това количеството на Biktarvy или на другите лекарства в кръвта Ви може да бъде променено. Това може да спре нормалното действие на лекарствата Ви или може да влоши нежеланите лекарствени реакции. В някои случаи може да се наложи Вашият лекар да промени дозата или да провери нивата на лекарствата в кръва.

Лекарства, които никога не трябва да се приемат с Biktarvy:

- **Рифампицин**, използван за лечение на бактериални инфекции, като туберкулоза
- **жълт кантарион** (*Hypericum perforatum*), растително лекарство, използвано за лечение на депресия и тревожност, или продукти, които го съдържат.

→ Ако приемате някое от тези лекарства, **не приемайте Biktarvy и незабавно уведомете Вашия лекар.**

Информирайте Вашия лекар, ако приемате:

- **лекарства, използвани за лечение на ХИВ и/или хепатит В**, съдържащи:
 - адефовир дипивоксил, атазанавир, биктегравир, емтрицитабин, ламивудин, тенофовир алафенамид или тенофовир дизопроксил
- **антибиотици, използвани за лечение на бактериални инфекции**, съдържащи:
 - азитромицин, кларитромицин, рифабутин или рифапентин
- **антиконвулсанти**, използвани за лечение на епилепсия, съдържащи:
 - карбамазепин, окскарбазепин, фенобарбитал или фенитоин
- **имуносупресори, използвани за контрол на имунния отговор на организма** след трансплантация, съдържащи циклоспорин
- **лекарства за лечение на язва**, съдържащи сулфат

→ Информирайте Вашия лекар, ако приемате някое от тези лекарства. Не спирайте лечението, без да разговаряте с Вашия лекар.

Потърсете съвет от лекар или фармацевт, ако приемате:

- **антиациди** за лечение на стомашни язви, киселини в стомаха или киселинен рефлукс, съдържащи алуминиев и/или магнезиев хидроксид
- **хранителни добавки с минерали или витамини**, съдържащи магнезий или желязо

→ Консултирайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Biktarvy, ако приемате някое от тези лекарства.

- **Антиацидни средства и хранителни добавки, съдържащи алуминий и/или магнезий:** ще трябва да приемате Biktarvy поне 2 часа **преди** антиацидните средства или добавките, съдържащи алуминий и/или магнезий. Или можете да приемате Biktarvy с храна поне 2 часа **след това**. Ако сте бременна, вижте „Бременност и кърмене“.
- **Хранителни добавки, съдържащи желязо:** ще трябва да приемате Biktarvy поне 2 часа **преди** добавките, съдържащи желязо, или можете да ги приемате заедно, с храна по което и да е време. Ако сте бременна, вижте „Бременност и кърмене“.

Бременност и кърмене

- Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.
- Незабавно уведомете Вашия лекар, ако забременеете, и попитайте за потенциалните ползи и рискове от Вашето антиретровирусно лечение за Вас и Вашето дете.

- **Антиациди и добавки, съдържащи алуминий и/или магнезий:** по време на бременността ще трябва да приемате Biktarvy най-малко 2 часа **преди** или 6 часа **след** приемане на антиациди, лекарства или добавки, съдържащи алуминий и/или магнезий.
- **Добавки или лекарства, съдържащи калций и/или желязо:** по време на бременността ще трябва да приемате Biktarvy най-малко 2 часа **преди** или 6 часа **след** приемане на добавки или лекарства, съдържащи калций и/или желязо. Можете също да ги приемате с храна по всяко време.

Ако по време на бременността сте приемали Biktarvy, Вашият лекар може да назначи редовни кръвни изследвания, както и други диагностични изследвания, за да проследява развитието на детето Ви. При деца, чиито майки са приемали нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза (НИОТ) по време на бременността, ползата от защитата срещу ХИВ е по-голяма от риска от нежелани реакции.

Недейте да кърмите по време на лечение с Biktarvy. Това се налага, защото някои от активните вещества на това лекарство преминават в кърмата. Не се препоръчва кърмене при жени, които са ХИВ-положителни, тъй като ХИВ инфекцията може да се предаде на бебето чрез кърмата. Ако кърмите или смятате да кърмите, **трябва да обсъдите това с Вашия лекар възможно най-скоро.**

Шофиране и работа с машини

Biktarvy може да предизвика замаяност. Ако почувствате замаяност, когато приемате Biktarvy, не шофирайте, не карайте велосипед и не използвайте никакви инструменти или машини.

Biktarvy съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Biktarvy

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Таблетките Biktarvy се предлагат като два вида таблетки, съдържащи различно количество на активните вещества. Вашият лекар ще предпише подходящия вид таблетки за Вашата възраст и тегло.

Препоръчителната доза е:

Деца на 2 и повече години, които са с тегло най-малко 14 kg, но под 25 kg: една таблетка всеки ден със или без храна (една таблетка 30 mg/120 mg/15 mg).

Поради горчивия вкус, се препоръчва таблетката да не се дъвче или разтрошава. Ако срещате затруднения да гълтате таблетката цяла, може да я разделите наполовина. Приемете двете половини на таблетката една след друга, за да приемете цялата доза. Не съхранявайте разделената таблетка.

Опаковката с блистери Biktarvy за 30 дни съдържа четири блистера по 7 таблетки и един блистер по 2 таблетки. За да Ви е по-лесно да следите приема на лекарството в продължение на 30 дни, върху блистера със 7 таблетки са принтирани дните от седмицата и Вие можете да напишете съответните дни от седмицата върху блистера с 2 таблетки. Груповата опаковка за 90 дни съдържа три опаковки за по 30 дни заедно.

→ **Потърсете съвет от лекар или фармацевт, ако приемате:**

- **антиациди** за лечение на стомашни язви, киселини в стомаха или киселинен рефлукс, съдържащи алуминиев и/или магнезиев хидроксид
- **хранителни добавки с минерали или витамини**, съдържащи магнезий или желязо

→ **Вижте точка 2 за повече информация** относно приема на тези лекарства или добавки с Biktarvy.

Ако сте на диализа, приемете Вашата дневна доза Biktarvy след приключване на диализата.

Ако сте приели повече от необходимата доза Biktarvy

Ако сте приели по-голяма от препоръчителната доза Biktarvy, съществува по-висок риск от развитие на нежелани реакции на това лекарство (вижте точка 4, *Възможни нежелани реакции*).

Свържете се незабавно с Вашия лекар или с най-близкия център за спешна помощ за съвет. Вземете с Вас бутилката с таблетките или картонената опаковка, за да опишете по-лесно какво лекарство сте приели.

Ако сте пропуснали да приемете Biktarvy

Важно е да не пропускате доза от Biktarvy.

Ако пропуснете доза:

- **Ако го забележите в рамките на 18 часа** от обичайното време за приемане на Biktarvy, трябва да вземете таблетката възможно най-скоро. След това приемете следващата доза както обичайно.
- **Ако го забележите след 18 часа или по-късно** от обичайното време за приемане на Biktarvy, не приемайте пропуснатата доза. Изчакайте и приемете следващата доза в обичайното време.

Ако повърнете след по малко от 1 час след приема на Biktarvy, вземете друга таблетка. Ако повърнете след повече от 1 час след приема на Biktarvy, не трябва да приемате друга таблетка до следващата редовно планирана таблетка.

Не спирайте приема на Biktarvy

Не спирайте приема на Biktarvy, без да сте се посъветвали с Вашия лекар. Спирането на приема на Biktarvy може сериозно да повлияе на отговора Ви към бъдещо лечение. Ако по някаква причина приемът на Biktarvy е спрял, посъветвайте се с Вашия лекар, преди да започнете отново да приемате таблетки Biktarvy.

Когато запасът Ви от Biktarvy започне да намалява, вземете още от Вашия лекар или фармацевт. Това е много важно, тъй като количеството на вируса може да започне да се повишава, ако лекарството бъде спряно дори и за кратко време. След това заболяването може да се лекува по-трудно.

Ако имате инфекция както с ХИВ, така и с хепатит В, е особено важно да не спирате лечението с Biktarvy преди първо да се посъветвате с Вашия лекар. Възможно е след спиране на лечението да се наложат кръвни изследвания в продължение на няколко месеца. При някои пациенти с напреднало чернодробно заболяване или цироза спиране на лечението не се препоръчва, тъй като това може да доведе до влошаване на хепатита, което може да е животозастрашаващо.

→ **Уведомете Вашия лекар незабавно,** ако след спиране на лечението забележите нови или необичайни симптоми, особено ако това са прояви, които бихте свързали с инфекция с хепатит В.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Възможни нежелани реакции: незабавно кажете на лекаря за

- **Каквито и да е признаци на възпаление или инфекция.** При някои пациенти с напреднала ХИВ инфекция (СПИН) и анамнеза за опортюнистични инфекции (инфекции, които се развиват при хора със слаба имунна система) може да се появят признаци и симптоми на възпаление от предишни инфекции скоро след започване на анти-ХИВ лечението. Смята се, че тези симптоми се дължат на подобрение на имунния отговор на организма, което му позволява да се бори с инфекции, които може да са съществували без очевидни симптоми.
- **Могат да възникнат автоимунни нарушения,** при които имунната система атакува здрави тъкани на тялото, след като започнете приема на лекарства за лечение на ХИВ инфекцията. Автоимунните нарушения могат да възникнат много месеци след началото на лечението. Следете за някакви симптоми на инфекция или други симптоми като:
 - мускулна слабост
 - слабост, започваща от ръцете и стъпалата и преминаваща нагоре към тялото
 - сърцебиене, треперене или хиперактивност

→ Ако забележите описаните по-горе нежелани реакции, уведомете незабавно Вашия лекар.

Чести нежелани реакции

(може да засегнат до 1 на 10 души)

- депресия
- ярки сънища
- главоболие
- замаяност
- диария
- гадене
- умора

Нечести нежелани реакции

(може да засегнат до 1 на 100 души)

- анемия
- повръщане
- болка в стомаха
- храносмилателни проблеми, които водят до дискомфорт след хранене (*диспепсия*)
- отделяне на газове (*флатуленция*)
- оток на лицето, устните, езика или гърлото (*ангиоедем*)
- сърбеж (*пруритус*)
- обрив
- копривна треска (*уртикария*)
- болка в ставите (*артралгия*)
- мисли и опит за самоубийство (особено при пациенти, които преди са имали депресия или психични проблеми)
- тревожност

- нарушения на съня

Кръвните изследвания също може да покажат:

- повишени нива на вещества, наречени билирубин и/или серумен креатинин в кръвта

Редки нежелани реакции

(може да засегнат до 1 на 1 000 души)

- синдром на Стивънс-Джонсън е сериозно животозастрашаващо състояние, което обикновено започва с грипopodobни симптоми. След няколко дни се появяват други симптоми, включително:
 - болезнена зачервена или лилава кожа, която изглежда изгоряла и се бели
 - мехури по кожата, устата, носа и гениталиите
 - зачервени, болезнени очи, които сълзят

→ Ако имате някои от тези симптоми, незабавно спрете приема на лекарството и веднага кажете на Вашия лекар.

→ Ако някоя от нежеланите реакции стане сериозна, уведомете Вашия лекар.

Други реакции, които може да се наблюдават по време на лечение на ХИВ

Честотата на следните нежелани реакции е неизвестна (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата).

- **Проблеми с костите.** Някои пациенти, приемащи комбинирани антиретровирусни лекарства, като Biktarvy, може да развият костно заболяване, наречено *остеонекроза* (костната тъкан умира поради прекъсване на притока на кръв към костта). Продължителният прием на този вид лекарства, приемът на кортикостероиди, пиенето на алкохол, много слабата имунна система и наднорменото тегло може да са някои от многото рискови фактори за развитие на това заболяване. Признаци на остеонекроза са:
 - скованост в ставите
 - болки в ставите (особено в ханша, колената и раменете)
 - затруднени движения

→ Ако забележите някой от тези симптоми, уведомете Вашия лекар.

По време на лечението на ХИВ може да се наблюдава повишаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Това е отчасти свързано с възстановяването на здравето и начина на живот, а в случая с липидите в кръвта - понякога със самите лекарства за ХИВ. Вашият лекар ще направи изследвания за тези промени.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Biktarvy

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и бутилката или блистерите след „Годен до:“/„EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Бутилка

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Съхранявайте бутилката плътно затворена. Да не се използва, ако запечатващото фолио на отвора на бутилката е с нарушена цялост или липсва.

Блистер

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Да не се използва, ако фолиото на блистера е скъсано или продупчено.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Biktarvy

Активни вещества: биктегравир, емтрицитабин и тенофовир алафенамид. Всяка Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg таблетка съдържа биктегравир натрий, еквивалентен на 50 mg биктегравир, 200 mg емтрицитабин и тенофовир алафенамид фумарат, еквивалентен на 25 mg тенофовир алафенамид.

Други съставки

Ядро на таблетката

микрокристална целулоза (E460), кроскармелоза натрий (E468), магнезиев стеарат (E470b).

Филмово покритие

Поливинилов алкохол (E203), титанов диоксид (E171), макрогол (1521), талк (E553b), червен железен оксид (E172), черен железен оксид (E172).

Как изглежда Biktarvy и какво съдържа опаковката

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg таблетката е лилаво-кафява таблетка с форма на капсула с вдлъбнато релефно означение „GSI“ от едната страна и „9883“ от другата.

Таблетките може да се доставят или в бутилка, или в опаковка с блистери. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Бутилка

Biktarvy се доставя в бутилки по 30 таблетки, както и в опаковки от 3 бутилки, всяка съдържаща по 30 таблетки. Всяка бутилка съдържа сушител силикагел, който трябва да остане в бутилката, за да се предпазват таблетките. Сушителят силикагел е поставен в отделно саше или контейнерче и не трябва да се поглъща.

Блистер

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg таблетки, също така, се доставя в опаковки с блистери с 30 таблетки и групови опаковки, състоящи се от 3 картонени опаковки, всяка съдържаща по 30 таблетки. Всяка отделна опаковка съдържа 4 блистера по 7 таблетки and 1 блистер съдържащ 2 таблетки. Всяко гнездо на блистера съдържа сушител, който не трябва да се отстранява или поглъща.

Притежател на разрешението за употреба

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ирландия

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

Gilead Sciences GmbH
Tel: + 49 (0) 89 8998900

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 (0) 21 7928790

Hrvatska

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

România

Gilead Sciences (GSR) S.R.L
Tel: + 40 31 631 18 00

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.