

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg tabletki powlekane.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką powlekana zawiera sól sodową biktęgrawiru, co odpowiada 50 mg biktęgrawiru, 200 mg emtrycytabiny oraz fumaran alafenamidu tenofowiru, co odpowiada 25 mg alafenamidu tenofowiru.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletką).

Fioletowo-brązowa tabletką powlekana w kształcie kapsułki, z wytłoczonym oznakowaniem „GSI” na jednej stronie tabletki, a na drugiej stronie tabletki z wytłoczoną liczbą „9883”. Każda tabletką ma wymiary około 15 mm × 8 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Biktarvy jest wskazany do stosowania w leczeniu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1 (HIV-1) u dorosłych bez potwierdzonej obecnie lub w przeszłości oporności wirusologicznej na klasę inhibitorów integrazy, emtrycytabinę lub tenofowir (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Terapia powinna być rozpoczęta przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu zakażenia HIV.

Dawkowanie

Należy przyjmować jedną tabletką raz na dobę.

Pominięte dawki

Jeżeli pacjent pominie dawkę produktu Biktarvy i upłynie mniej niż 18 godzin od zwykłej pory przyjmowania dawki, powinien jak najszybciej przyjąć produkt Biktarvy i powrócić do regularnego schematu dawkowania. Jeżeli pacjent pominie dawkę produktu Biktarvy i upłynie więcej niż 18 godzin, nie powinien przyjmować pominiętej dawki i po prostu powrócić do regularnego schematu dawkowania.

Jeśli w ciągu 1 godziny od przyjęcia produktu Biktarvy u pacjenta wystąpiły wymioty, powinien on przyjąć kolejną tabletką. Jeżeli wymioty wystąpią po upływie więcej niż 1 godziny od przyjęcia produktu Biktarvy, nie jest konieczne przyjmowanie kolejnej dawki produktu Biktarvy do czasu następczej regularnie zaplanowanej dawki.

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Biktarvy u pacjentów w wieku ≥ 65 lat (patrz punkty 4.8 oraz 5.2).

Niewydolność nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Biktarvy u pacjentów z oszacowanym klirensem kreatyniny (ang. *creatinine clearance*, CrCl) ≥ 30 ml/min.

Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Biktarvy u dorosłych pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (oszacowany klirens kreatyniny < 15 ml/minutę), przewlekle hemodializowanych. Jednakże ogólnie należy unikać podawania produktu Biktarvy u tych pacjentów i stosować go tylko jeśli uznano, że potencjalne korzyści przeważają nad możliwym ryzykiem (patrz punkty 4.4. i 5.2). W dniach wykonywania hemodializy, dobową dawkę produktu Biktarvy należy podawać po zakończeniu hemodializy.

Należy unikać rozpoczynania leczenia produktem Biktarvy u pacjentów z oszacowanym klirensem kreatyniny w zakresie od ≥ 15 ml/min do < 30 ml/min lub < 15 ml/min, którzy nie są przewlekle hemodializowani, ponieważ nie ustalono bezpieczeństwa stosowania produktu Biktarvy w tych grupach pacjentów (patrz punkt 5.2).

Niewydolność wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Biktarvy u pacjentów z lekką (stopień A według klasyfikacji Childa-Pugha) lub umiarkowaną (stopień B według klasyfikacji Childa-Pugha) niewydolnością wątroby. Produktu Biktarvy nie badano u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (stopień C według klasyfikacji Childa-Pugha); z tego powodu produkt Biktarvy nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Biktarvy u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie doustne

Produkt Biktarvy można przyjmować z pożywieniem lub bez pożywienia (patrz punkt 5.2)

Tabletki powlekanej nie należy żuć, rozgniatać ani dzielić.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Równoczesne podawanie z ryfampicyną i dziurawcem zwyczajnym (*Hypericum perforatum*) (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Chociaż wykazano, że skuteczna supresja wirusa za pomocą terapii przeciwretrowirusowej znacznie zmniejsza ryzyko przeniesienia zakażenia drogą płciową, nie można wykluczyć resztkowego ryzyka. Należy stosować środki ostrożności w celu uniknięcia zakażenia, zgodnie z wytycznymi krajowymi.

Pacjenci zakażeni równocześnie HIV i wirusem zapalenia wątroby typu B lub C

Pacjenci z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, leczeni przeciwretrowirusowo, są narażeni na zwiększone ryzyko ciężkich i potencjalnie prowadzących do zgonu działań niepożądanych dotyczących wątroby.

Dostępne są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Biktarvy u pacjentów zakażonych równocześnie HIV-1 i wirusem zapalenia wątroby typu C (ang. *hepatitis C virus*, HCV).

Produkt Biktarvy zawiera alafenamid tenofowiru, który wykazuje aktywność przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu B (ang. *hepatitis B virus*, HBV).

Przerwanie stosowania produktu Biktarvy u pacjentów zakażonych równocześnie HIV i HBV może być związane z ciężkim zaostrzeniem zapalenia wątroby. Pacjentów zakażonych równocześnie HIV i HBV, którzy przegrali stosowanie produktu Biktarvy, należy dokładnie monitorować zarówno pod względem stanu klinicznego, jak i wyników kontrolnych badań laboratoryjnych, przez co najmniej kilka miesięcy po zaprzestaniu leczenia.

Choroby wątroby

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Biktarvy u pacjentów ze znaczącymi zaburzeniami czynności wątroby.

U pacjentów z uprzednio istniejącym zaburzeniem czynności wątroby, w tym z przewlekłym czynnym zapaleniem wątroby, podczas skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej (ang. *combination antiretroviral therapy*, CART) częściej występują nieprawidłowości czynności wątroby, dlatego też należy ich obserwować zgodnie ze standardowym postępowaniem. Jeśli u tych pacjentów wystąpią objawy świadczące o nasileniu choroby wątroby, należy rozważyć przerwanie lub zaprzestanie leczenia.

Masa ciała i parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwretrowirusowego może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Takie zmiany mogą być częściowo związane z kontrolą choroby i stylem życia. W odniesieniu do lipidów, w niektórych przypadkach istnieją dowody, że zmiany te są skutkiem leczenia, podczas gdy w odniesieniu do zwiększenia masy ciała nie ma przekonujących dowodów na istnienie związku z konkretnym leczeniem. W monitorowaniu stężenia lipidów i glukozy we krwi należy kierować się ustalonymi wytycznymi dotyczącymi leczenia zakażenia HIV. Zaburzenia gospodarki lipidowej należy leczyć w klinicznie właściwy sposób.

Zaburzenia czynności mitochondriów po narażeniu w okresie życia płodowego

Analogi nukleozydów i nukleotydów mogą w różnym stopniu wpływać na czynność mitochondriów, co jest w największym stopniu widoczne w przypadku stawudyny, dydanozyny i zydowudyny. Zgłaszano występowanie zaburzeń czynności mitochondriów u niemowląt bez wykrywalnego HIV, narażonych w okresie życia płodowego i (lub) po urodzeniu na działanie analogów nukleozydów; dotyczyły one głównie schematów leczenia zawierających zydowudynę. Główne zgłaszane działania niepożądane to zaburzenia czynności układu krwiotwórczego (niedokrwistość, neutropenia) i zaburzenia metabolizmu (nadmiar mleczanów, zwiększone stężenie lipazy). Zaburzenia te często były przemijające. Rzadko zgłaszano ujawniające się z opóźnieniem zaburzenia neurologiczne (zwiększenie napięcia mięśniowego, drgawki, zaburzenia zachowania). Obecnie nie wiadomo, czy tego typu zaburzenia neurologiczne są przemijające czy trwałe. Należy wziąć pod uwagę powyższe ustalenia w przypadku każdego dziecka narażonego w okresie życia płodowego na działanie analogów nukleozydów i nukleotydów, u którego występują ciężkie objawy kliniczne, szczególnie neurologiczne, o nieznanym etiologii. Powyższe ustalenia nie mają wpływu na obecne zalecenia krajowe dotyczące stosowania u ciężarnych kobiet terapii przeciwretrowirusowej w celu zapobiegania wertykalnemu przeniesieniu HIV.

Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania CART wystąpić może reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny

oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich stanów klinicznych lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje tego typu obserwowane są w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*. Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i zastosowania w razie konieczności odpowiedniego leczenia.

Podczas reaktywacji immunologicznej odnotowano również wystąpienie zaburzeń autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby), jednak zgłaszany czas do ich wystąpienia jest bardziej zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

Zakażenia oportunistyczne

Należy poinformować pacjentów, że leczenie produktem Biktarvy ani żadne inne leczenie przeciwtretowirusowe nie prowadzi do wyleczenia zakażenia HIV i u pacjentów nadal mogą rozwijać się zakażenia oportunistyczne oraz inne powikłania zakażenia HIV. Dlatego pacjenci powinni pozostawać pod ścisłą obserwacją kliniczną prowadzoną przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu chorób związanych z HIV.

Martwica kości

Mimo, iż uważa się, że etiologia tego schorzenia jest wieloczynnikowa (związana ze stosowaniem kortykosteroidów, spożywaniem alkoholu, ciężką immunosupresją, podwyższonym wskaźnikiem masy ciała), odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV i (lub) poddanych długotrwałemu stosowaniu CART. Należy poradzić pacjentom, by zwrócili się do lekarza, jeśli odczuwają bóle w stawach, sztywność stawów lub trudności w poruszaniu się.

Nefrotoksyczność

Nie można wykluczyć ryzyka nefrotoksyczności w wyniku przewlekłej ekspozycji na małe stężenia tenofowiru ze względu na podawanie alafenamidu tenofowiru (patrz punkt 5.3).

Zaleca się, aby u wszystkich pacjentów przed lub w momencie rozpoczęcia leczenia produktem Biktarvy wykonać ocenę czynności nerek, a także, aby kontrolować tę czynność w trakcie leczenia stosownie do stanu klinicznego. U pacjentów, u których wystąpi kłócznie istotne zmniejszenie czynności nerek lub wystąpią dowody na zaburzenia czynności kanalikula bliższego, należy rozważyć przerwanie leczenia produktem Biktarvy.

Pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek, przewlekle hemodializowani

Ogólnie należy unikać podawania produktu Biktarvy, jednakże można go stosować u osób dorosłych ze schyłkową niewydolnością nerek (oszacowany CrCl < 15 ml/min), przewlekle hemodializowanych, jeżeli potencjalne korzyści przeważają nad możliwym ryzykiem (patrz punkt 4.2). W badaniu emtrycytabiny + alafenamidu tenofowiru w skojarzeniu z elwitegrawirem + kobicystatem podawanych w postaci jednej tabletki skojarzonej o ustalonej dawce (E/C/F/TAF) u pacjentów zakażonych HIV-1 ze schyłkową niewydolnością nerek (oszacowany CrCl < 15 ml/min), przewlekle hemodializowanych, skuteczność utrzymywała się przez 96 tygodni, jednakże ekspozycja na emtrycytabinę była znacznie większa niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Skuteczność utrzymywała się także w fazie przedłużonej badania, w której u 10 pacjentów zmieniono leczenie na produkt Biktarvy przyjmowany przez 48 tygodni. Chociaż nie zidentyfikowano dodatkowych działań niepożądanych, to konsekwencje zwiększonego narażenia na emtrycytabinę pozostają niepewne (patrz punkty 4.8 i 5.2).

Równoczesne podawanie innych produktów leczniczych

Nie należy podawać leków zobojętniających sok żołądkowy zawierających magnez i (lub) glin ani suplementów żelaza równocześnie z produktem Biktarvy na czczo. Produkt Biktarvy należy podawać co najmniej 2 godziny przed podaniem leków zobojętniających sok żołądkowy zawierających magnez i (lub) glin lub równocześnie z pożywieniem 2 godziny po ich przyjęciu. Produkt Biktarvy należy podawać co najmniej 2 godziny przed podaniem suplementów żelaza lub przyjmować równocześnie z pożywieniem (patrz punkt 4.5).

Nie zaleca się równoczesnego podawania niektórych produktów leczniczych z produktem Biktarvy: atazanawiru, karbamazepiny, cyklosporyny (podanie dożylnie lub doustne), okskarbazepiny, fenobarbitalu, fenytoiny, ryfabutyiny, ryfapentyny lub sukralfatu.

Produktu Biktarvy nie należy podawać równocześnie z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi.

Substancje pomocnicze

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Produktu Biktarvy nie należy podawać równocześnie z produktami leczniczymi zawierającymi alafenamid tenofowiru, dizoproksyl tenofowiru, lamiwudynę lub dipiwoksyl adefowiru, które są stosowane w leczeniu zakażenia HBV.

Biktegrawir

Biktegrawir jest substratem CYP3A i UGT1A1. Równoczesne podanie biktegrawiru i produktów leczniczych, które są silnymi induktorami zarówno CYP3A, jak i UGT1A1, takich jak ryfampicyna lub dziurawiec zwyczajny, może znacznie zmniejszać stężenie biktegrawiru w osoczu, co może prowadzić do utraty działania terapeutycznego produktu Biktarvy i rozwoju oporności, dlatego też równoczesne podawanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Równoczesne podawanie biktegrawiru z produktami leczniczymi, które są silnymi inhibitorami zarówno CYP3A, jak i UGT1A1, takimi jak atazanawir, może znacznie zwiększać stężenie biktegrawiru w osoczu, dlatego też nie zaleca się ich równoczesnego podawania.

Biktegrawir jest substratem zarówno P-gp, jak i BCRP. Znaczenie kliniczne tej cechy nie zostało ustalone. Dlatego zaleca się ostrożność podczas stosowania biktegrawiru w skojarzeniu z produktami leczniczymi, które są inhibitorami P-gp i (lub) BCRP (np. makrolidami, cyklosporyną, werapamilem, dronedaronem, glekaprewirem/pibrentaswirem) (patrz także tabela poniżej).

Biktegrawir jest inhibitorem transportera kationów organicznych 2 (OCT2) oraz transportera wielolekowego i ekstruzji toksyn 1 (MATE1) *in vitro*. Równoczesne podawanie produktu Biktarvy z substratem OCT2 i MATE1, metforminą, nie spowodowało istotnego klinicznie zwiększenia ekspozycji na metforminę. Produkt Biktarvy można podawać równocześnie z substratami OCT2 i MATE1.

Biktegrawir nie jest inhibitorem ani induktorem CYP *in vivo*.

Emtrycytabina

Przeprowadzone *in vitro* oraz kliniczne badania farmakokinetyczne interakcji lekowych wykazały, że możliwość pośredniczonych przez CYP interakcji emtrycytabiny z innymi produktami leczniczymi jest niewielka. Równoczesne podawanie emtrycytabiny z produktami leczniczymi, które są

eliminowane poprzez aktywne wydzielanie kanalikowe, może spowodować zwiększenie stężenia emtrycytabiny i (lub) równocześnie podawanego produktu leczniczego. Produkty lecznicze, które osłabiają czynność nerek, mogą spowodować zwiększenie stężenia emtrycytabiny.

Alafenamid tenofowiru

Alafenamid tenofowiru jest transportowany przez glikoproteinę P (P-gp) oraz białko oporności raka piersi (ang. *breast cancer resistance protein*, BCRP). Równoczesne podawanie produktu Biktarvy z produktami leczniczymi, które silnie wpływają na aktywność P-gp i BCRP, może prowadzić do zmian we wchłanianiu alafenamidu tenofowiru. Oczekuje się, że produkty lecznicze indukujące aktywność P-gp (np. ryfabutyna, karbamazepina, fenobarbital) będą zmniejszać wchłanianie alafenamidu tenofowiru, powodując zmniejszenie stężenia alafenamidu tenofowiru w osoczu, co może prowadzić do utraty terapeutycznego działania produktu Biktarvy i rozwoju oporności. Równoczesne podawanie produktu Biktarvy z innymi produktami leczniczymi hamującymi aktywność P-gp i BCRP może zwiększać wchłanianie alafenamidu tenofowiru i jego stężenie w osoczu.

Alafenamid tenofowiru nie jest inhibitorem ani induktorem CYP3A w warunkach *in vivo*.

Inne interakcje

Poniżej, w tabeli 1 wymieniono interakcje zachodzące między produktem Biktarvy lub jego poszczególnymi składnikami a podawanymi równocześnie produktami leczniczymi (zwiększenie stężenia oznaczono jako „↑”, zmniejszenie stężenia jako „↓”, brak zmiany stężenia jako „↔”, wszystkie granice przedziałów ufności wynosiły 70%-143%).

Tabela 1: Interakcje pomiędzy produktem Biktarvy lub jego poszczególnymi składnikami i innymi produktami leczniczymi

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego/możliwy mechanizm interakcji	Wpływ na stężenia produktów leczniczych. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min}	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z produktem Biktarvy
PRODUKTY ZIOŁOWE		
Dziurawiec zwyczajny (<i>Hypericum perforatum</i>) (Indukcja CYP3A, UGT1A1 i P-gp)	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z żadnym ze składników produktu Biktarvy. Równoczesne podawanie może powodować zmniejszenie stężenia biktegrawiru i alafenamidu tenofowiru w osoczu.	Równoczesne podawanie z dziurawcem zwyczajnym jest przeciwwskazane z powodu wpływu dziurawca zwyczajnego na działanie biktegrawiru, będącego składnikiem produktu Biktarvy.
LEKI PRZECIWKAZAŻNE		
Leki przeciwprątkowe		
Ryfampicyna (600 mg raz na dobę), Biktegrawir ¹ (Indukcja CYP3A, UGT1A1 i P-gp)	Biktegrawir: AUC: ↓ 75% C _{max} : ↓ 28% Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z alafenidem tenofowiru. Równoczesne podawanie ryfampicyny może powodować zmniejszenie stężenia alafenamidu tenofowiru w osoczu.	Równoczesne podawanie jest przeciwwskazane z powodu działania ryfampicyny na składnik produktu Biktarvy, biktegrawir.

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego/możliwy mechanizm interakcji	Wpływ na stężenia produktów leczniczych. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min}	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z produktem Biktarvy
Ryfabutyna (300 mg raz na dobę), Biktegrawir ¹ (Indukcja CYP3A i P-gp)	Biktegrawir: AUC: ↓ 38% C _{min} : ↓ 56% C _{max} : ↓ 20% Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z alafenidem tenofowiru. Równoczesne podawanie ryfabutyny może powodować zmniejszenie stężenia alafenamidu tenofowiru w osoczu.	Nie zaleca się równoczesnego podawania z powodu oczekiwanego zmniejszenia stężenia alafenamidu tenofowiru.
Ryfapentyna (Indukcja CYP3A i P-gp)	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z żadnym ze składników produktu Biktarvy. Równoczesne podawanie ryfapentyny może powodować zmniejszenie stężenia biktegrawiru i alafenamidu tenofowiru w osoczu.	Nie zaleca się równoczesnego podawania.
Produkty lecznicze przeciw wirusowi HIV-1		
Atazanawir (300 mg raz na dobę), Kobicystat (150 mg raz na dobę), Biktegrawir ¹ (Inhibicja CYP3A, UGT1A1 i P-gp/BCRP)	Biktegrawir: AUC: ↑ 306% C _{max} : ↔	Nie zaleca się równoczesnego podawania.
Atazanawir (400 mg raz na dobę), Biktegrawir ¹ (Inhibicja CYP3A i UGT1A1)	Biktegrawir: AUC: ↑ 315% C _{max} : ↔	

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego/możliwy mechanizm interakcji	Wpływ na stężenia produktów leczniczych. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min}	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z produktem Biktarvy
Produkty lecznicze przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu C		
Ledipaswir/Sofosbuwir (90 mg/400 mg raz na dobę), Biktegrawir/Emtrycytabina/Alafenamid tenofowiru ²	Biktegrawir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Emtrycytabina: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Alafenamid tenofowiru: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Ledipaswir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Sofosbuwir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Metabolit sofosbuwiru GS-331007: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Nie jest konieczne dostosowanie dawki w przypadku równoczesnego podawania.

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego/możliwy mechanizm interakcji	Wpływ na stężenia produktów leczniczych. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min}	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z produktem Biktarvy
<p>Sofosbuwir/Welpataswir/Woksylaprewir (400/100/100 + 100 mg³ raz na dobę), Biktegrawir/Emtrycytabina/Alafenamid tenofowiru</p> <p>(Inhibicja P-gp/BCRP)</p>	<p>Biktegrawir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Alafenamid tenofowiru: AUC: ↑ 57% C_{max}: ↑ 28%</p> <p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Metabolit sofosbuwiru GS-331007: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Welpataswir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Woksylaprewir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p>	<p>Nie jest konieczne dostosowanie dawki w przypadku równoczesnego podawania.</p>
Leki przeciwgrzybicze		
<p>Worykonazol (300 mg dwa razy na dobę), Biktegrawir¹</p> <p>(Inhibicja CYP3A)</p>	<p>Biktegrawir: AUC: ↑ 61% C_{max}: ↔</p>	<p>Nie jest konieczne dostosowanie dawki w przypadku równoczesnego podawania.</p>
<p>Itrakonazol Pozakonazol</p> <p>(Inhibicja P-gp/BCRP)</p>	<p>Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z żadnym ze składników produktu Biktarvy. Równoczesne podawanie itrakonazolu lub pozakonazolu może powodować zwiększenie stężenia biktegrawiru w osoczu.</p>	
Makrolidy		
<p>Azytromycyna Klarytromycyna</p> <p>(Inhibicja P-gp)</p>	<p>Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Równoczesne podawanie azytromycyny lub klarytromycyny może powodować zwiększenie stężenia biktegrawiru w osoczu.</p>	<p>Zaleca się ostrożność z powodu potencjalnego działania tych leków na biktegrawir będący składnikiem produktu Biktarvy.</p>

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego/możliwy mechanizm interakcji	Wpływ na stężenia produktów leczniczych. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min}	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z produktem Biktarvy
LEKI PRZECIWDRGAWKOWE		
Karbamazepina (dawka zwiększana od 100 mg do 300 mg dwa razy na dobę), Emtrycytabina/Alafenamid tenofowiru ⁴ (Indukcja CYP3A, UGT1A1 i P-gp)	Alafenamid tenofowiru: AUC: ↓ 54% C _{max} : ↓ 57% Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z biktęgrawirem. Równoczesne podawanie karbamazepiny może powodować zmniejszenie stężenia biktęgrawiru w osoczu.	Nie zaleca się równoczesnego podawania.
Okskarbazepina Fenobarbital Fenytoina (Indukcja CYP3A, UGT1A1 i P-gp)	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z żadnym ze składników produktu Biktarvy. Równoczesne podawanie okskarbazepiny, fenobarbitalu lub fenytoiny może powodować zmniejszenie stężenia biktęgrawiru i alafenamidu tenofowiru w osoczu.	Nie zaleca się równoczesnego podawania
LEKI ZOBOJĘTNIAJĄCE SOK ŻOŁĄDKOWY, SUPLEMENTY I LEKI BUFOROWANE		
Zawiesina zobojętniająca sok żołądkowy, zawierająca magnez i (lub) glin (20 ml dawka pojedyncza ⁵), Biktegrawir (Chelatacja kationów poliwalentnych)	Biktegrawir (zawiesina zobojętniająca sok żołądkowy 2 godziny wcześniej, na czczo): AUC: ↓ 52% C _{max} : ↓ 58% Biktegrawir (zawiesina zobojętniająca sok żołądkowy po 2 godzinach, na czczo): AUC: ↔ C _{max} : ↔ Biktegrawir (równoczesne podanie, na czczo): AUC: ↓ 79% C _{max} : ↓ 80% Biktegrawir (równoczesne podanie z pożywieniem): AUC: ↓ 47% C _{max} : ↓ 49%	Nie należy podawać produktu Biktarvy równocześnie z suplementami, zawierającymi magnez i (lub) glin z powodu oczekiwanego znacznego zmniejszenia ekspozycji na biktęgrawir (patrz punkt 4.4) Produkt Biktarvy należy podawać co najmniej 2 godziny przed podaniem leków zobojętniających sok żołądkowy zawierających magnez i (lub) glin lub równocześnie z pożywieniem 2 godziny po ich podaniu.
Fumarany żelazawy (324 mg dawka pojedyncza), Biktegrawir (Chelatacja kationów poliwalentnych)	Biktegrawir (równoczesne podanie, na czczo): AUC: ↓ 63% C _{max} : ↓ 71% Biktegrawir (równoczesne podanie z pożywieniem): AUC: ↔ C _{max} : ↓ 25%	Produkt Biktarvy należy podawać co najmniej 2 godziny przed podaniem suplementów żelaza lub równocześnie z pożywieniem.

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego/możliwy mechanizm interakcji	Wpływ na stężenia produktów leczniczych. Średnia procentowa zmiana AUC, C_{max}, C_{min}	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z produktem Biktarvy
Węglan wapnia (1 200 mg dawka pojedyncza), Biktegrawir (Chelatacja kationów poliwalentnych)	Biktegrawir (równoczesne podanie, na czczo): AUC: ↓ 33% C _{max} : ↓ 42% Biktegrawir (równoczesne podanie, z pożywieniem): AUC: ↔ C _{max} : ↔	Produkt Biktarvy i suplementy zawierające wapń można przyjmować równocześnie z pożywieniem lub bez.
Sukralfat (Chelatacja kationów poliwalentnych)	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z żadnym ze składników produktu Biktarvy. Równoczesne podawanie może powodować zmniejszenie stężenia biktegrawiru w osoczu.	Nie zaleca się równoczesnego podawania.
LEKI PRZECIWDEPRESYJNE		
Sertralina (50 mg dawka pojedyncza), Alafenamid tenofowiru ⁶	Alafenamid tenofowiru: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Sertralina: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Nie oczekuje się interakcji z biktegrawirem i emtrycytabiną.	Nie jest konieczne dostosowanie dawki podczas równoczesnego podawania.
LEKI IMMUNOSUPRESYJNE		
Cyklosporyna (podanie dożylnie lub doustne) (Inhibicja P-gp)	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z żadnym ze składników produktu Biktarvy. Oczekuje się, że równoczesne podanie cyklosporyny (podanie dożylnie lub doustne) spowoduje zwiększenie stężenia zarówno biktegrawiru, jak i alafenamidu tenofowiru w osoczu.	Nie zaleca się równoczesnego podawania cyklosporyny (podanie dożylnie lub doustne). Jeżeli konieczne jest leczenie skojarzone, zaleca się monitorowanie kliniczne i biologiczne, szczególnie w zakresie czynności nerek.
DOUSTNE LEKI PRZECIWCUKRZYCOWE		
Metformina (500 mg dwa razy na dobę), Biktegrawir/Emtrycytabina/Alafenamid tenofowiru (Inhibicja OCT2/MATE1)	Metformina: AUC: ↑ 39% C _{min} : ↑ 36% C _{max} : ↔	Nie jest konieczne dostosowanie dawki podczas równoczesnego podawania u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, należy rozważyć ściśle monitorowanie podczas rozpoczynania równoczesnego podawania biktegrawiru i metforminy z powodu zwiększonego ryzyka kwasicy mleczanowej u tych pacjentów. W razie konieczności należy rozważyć dostosowanie dawki metforminy.

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego/możliwy mechanizm interakcji	Wpływ na stężenia produktów leczniczych. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min}	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z produktem Biktarvy
DOUSTNE ŚRODKI ANTYKONCEPCYJNE		
Norgestymat (0,180/0,215/0,250 mg raz na dobę) / Etynyloestradiol (0,025 mg raz na dobę), Biktegrawir ¹ ----- Norgestymat (0,180/0,215/0,250 mg raz na dobę), Etynyloestradiol (0,025 mg raz na dobę), Emtrycytabina/Alafenamid tenofowiru ⁴	Norelgestromin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Norgestrel: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Etynyloestradiol: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Nie jest konieczne dostosowanie dawki w przypadku równoczesnego podawania.
LEKI USPOKAJAJĄCE I (LUB) NASENNE		
Midazolam (2 mg, syrop doustny, dawka pojedyncza), Biktegrawir/Emtrycytabina/Alafenamid tenofowiru	Midazolam: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Nie jest konieczne dostosowanie dawki w przypadku równoczesnego podawania.

- 1 Badanie przeprowadzone z biktegrawirem w pojedynczej dawce 75 mg.
- 2 Badanie przeprowadzone z biktegrawirem/emtrycytabiną/alafenamidem tenofowiru 75/200/25 mg raz na dobę.
- 3 Badanie przeprowadzone z dodatkową dawką woksylaprewiru 100 mg, aby uzyskać oczekiwaną u pacjentów z zakażeniem HCV ekspozycję na woksylaprewir.
- 4 Badanie przeprowadzone z emtrycytabiną/alafenamidem tenofowiru 200/25 mg raz na dobę.
- 5 Lek zobojętniający sok żołądkowy o największej mocy zawierał 80 mg wodorotlenku glinu, 80 mg wodorotlenku magnezu i 8 mg symetykonu w ml.
- 6 Badanie przeprowadzone z elwitegrawirem/kobicystatem/emtrycytabiną/alafenamidem tenofowiru 150/150/200/10 mg raz na dobę.

Na podstawie badań dotyczących interakcji lekowych przeprowadzonych z produktem Biktarvy lub ze składnikami produktu Biktarvy, nie oczekuje się klinicznie znaczących interakcji lekowych z: amlodypiną, atorwastatyną, buprenorfiną, drospironem, famcyklowirem, famotydyną, flutykazonem, metadonem, naloksonem, norbuprenorfiną, omeprazolem lub rozuwastatyną.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane (mniej niż 300 kobiet w ciąży) dotyczące stosowania biktegrawiru lub alafenamidu tenofowiru u kobiet w ciąży. Dane uzyskane z dużej liczby (ponad 1000 kobiet w ciąży) zastosowań produktu w okresie ciąży wskazują, że emtrycytabina nie wywołuje wad rozwojowych i nie działa szkodliwie na płód/norodka.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu emtrycytabiny na parametry płodności, ciążę, rozwój płodu, przebieg porodu lub rozwój noworodka. Badania na zwierzętach dotyczące biktegrawiru i alafenamidu tenofowiru podawanych oddzielnie nie wykazały szkodliwego wpływu na parametry płodności, ciążę lub rozwój płodu (patrz punkt 5.3).

Produkt Biktarvy należy stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści przeważają nad możliwym ryzykiem dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy biktegrawir lub alafenamid tenofowiru przenikają do mleka ludzkiego. Emtrycytabina przenika do mleka ludzkiego. W badaniach na zwierzętach wykryto biktegrawir w osoczu młodych szczurów karmionych mlekiem matki, co prawdopodobnie wynika z obecności

biktegrawiru w mleku, bez szkodliwego wpływu na młode szczury karmione mlekiem matki. W badaniach na zwierzętach wykazano, że tenofowir przenika do mleka.

Brak wystarczających informacji dotyczących wpływu wszystkich składników produktu Biktarvy na organizm noworodków i (lub) dzieci. Dlatego produktu Biktarvy nie należy stosować podczas karmienia piersią.

W celu uniknięcia przeniesienia HIV na niemowlęta zaleca się, aby kobiety zakażone HIV w żadnym przypadku nie karmiły niemowląt piersią.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu produktu Biktarvy na płodność u ludzi. W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono wpływu biktegrawiru, emtrycytabiny i alafenamidu tenofowiru na przebieg kojarzenia zwierząt ani na parametry płodności (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Należy poinformować pacjentów, że podczas leczenia składnikami produktu Biktarvy zgłaszano przypadki zawrotów głowy (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ocena działań niepożądanych opiera się na danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania uzyskanych we wszystkich badaniach II i III fazy produktu Biktarvy oraz doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu. W badaniach klinicznych z udziałem dotychczas nieleczonych pacjentów, otrzymujących produkt Biktarvy, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w fazie prowadzonej metodą podwójnie ślepej próby (144. tydzień) były: ból głowy (5%), biegunka (5%) i nudności (4%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane w tabeli 2 zostały wymienione według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstości występowania określone są w następujący sposób: często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) i rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$).

Tabela 2: Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych¹

Częstość występowania	Działanie niepożądane
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	
Niezbyt często:	niedokrwistość ²
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	
Często:	depresja, niezwykle sny
Niezbyt często:	myśli samobójcze, próby samobójcze (szczególnie u pacjentów z wcześniej występującą depresją lub chorobą psychiczną w wywiadzie), niepokój, zaburzenia snu
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
Często:	ból głowy, zawroty głowy
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
Często:	biegunka, nudności
Niezbyt często:	wymioty, ból brzucha, niestrawność, wzdęcia
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	
Niezbyt często:	hiperbilirubinemia
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	
Niezbyt często:	obrzęk naczynioruchowy ^{3,4} , wysypka, świąd, pokrzywka ⁴
Rzadko:	Zespół Stevensa-Johnsona ⁵

Częstość występowania	Działanie niepożądane
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	
Niezbyt często:	ból stawów
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	
Często:	zmęczenie

- 1 Z wyjątkiem obrzęku naczynioruchowego, niedokrwistości, pokrzywki i zespołu Stevensa-Johnsona (patrz przypisy 2-5), wszystkie działania niepożądane zostały odnotowane w badaniach klinicznych produktu Biktarvy. Częstość występowania opracowano na podstawie badań klinicznych III fazy w fazie prowadzonej metodą podwójnie ślepej próby (144. tydzień) produktu Biktarvy u dotychczas nieleczonych pacjentów (GS-US-380-1489 i GS-US-380-1490).
- 2 To działanie niepożądane nie było obserwowane w badaniach klinicznych z produktami zawierającymi emtrycyabinę + alafenamid tenofowiru, ale zostało odnotowane w badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu produktu do obrotu dla emtrycytabiny podawanej z innymi lekami przeciwretrowirusowymi.
- 3 To działanie niepożądane zostało odnotowane dla produktów zawierających emtrycyabinę po wprowadzeniu do obrotu.
- 4 To działanie niepożądane zostało odnotowane dla produktów zawierających alafenamid tenofowiru po wprowadzeniu do obrotu.
- 5 To działanie niepożądane zostało odnotowane dla produktu Biktarvy po wprowadzeniu do obrotu. Częstość występowania obliczono z użyciem wzoru $3/X$, gdzie X oznacza skumulowaną liczbę pacjentów, którzy otrzymywali produkt Biktarvy w badaniach klinicznych (n=3963).

Opis wybranych działań niepożądanych

Parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwretrowirusowego może nastąpić zwiększenie masy ciała i stężenia lipidów i glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

Zespół reaktywacji immunologicznej

U zakażonych HIV pacjentów z ciężkim niedoborem odporności, na początku stosowania CART może dojść do reakcji zapalnych na niewywołujące objawy lub śladowe patogeny oportunistyczne. Odnotowano również wystąpienie zaburzeń autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby), jednak czas do ich wystąpienia jest bardziej zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4).

Martwica kości

Przypadki martwicy kości odnotowano głównie u pacjentów z ogólnie znanymi czynnikami ryzyka, zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV lub długotrwale stosujących CART. Częstość występowania tych przypadków jest nieznana (patrz punkt 4.4).

Zmiany stężenia kreatyniny w surowicy

Wykazano, że biktęgrawir zwiększa stężenie kreatyniny w surowicy w wyniku hamowania kanalikowego wydzielania kreatyniny, jednakże uznaje się, że te zmiany nie mają znaczenia klinicznego, ponieważ nie odzwierciedlają zmiany wskaźnika przesączania kłębuszkowego. Zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy wystąpiło po 4 tygodniach leczenia i utrzymywało się na stałym poziomie do 144. tygodnia. W badaniach GS-US-380-1489 i GS-US-380-1490, mediana (Q1, Q3) wzrostu stężenia kreatyniny w surowicy w 144. tygodniu w stosunku do wartości początkowych wynosiła 0,11 (0,03; 0,19) mg/dl (9,7 [2,7; 16,8] $\mu\text{mol/l}$), 0,11 (0,04; 0,19) mg/dl (9,7 [3,5; 16,8] $\mu\text{mol/l}$) i 0,12 (0,06; 0,21) mg/dl (10,6 [5,3; 18,6] $\mu\text{mol/l}$) w grupach przyjmujących odpowiednio produkt Biktarvy, abakawir/dolutęgrawir/lamiwudyna oraz dolutęgrawir + emtrycytabina/alafenamid tenofowiru. W badaniach klinicznych u pacjentów otrzymujących produkt Biktarvy przez 144 tygodnie nie odnotowano przerwania stosowania leku z powodu zdarzeń niepożądanych dotyczących nerek.

Zmiany stężenia bilirubiny

W badaniach GS-US-380-1489 i GS-US-380-1490, zwiększenia stężenia bilirubiny całkowitej odnotowano u 17% dotychczas nieleczonych pacjentów przyjmujących produkt Biktarvy przez 144 tygodnie. Było to przede wszystkim zwiększenie stopnia 1. (12%) i stopnia 2. (4%) ($\geq 1,0$ do $2,5 \times$ górnej granicy normy [GGN]) i nie było związane z niepożądanymi reakcjami ze strony wątroby ani innymi nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych dotyczących wątroby. U pięciu pacjentów otrzymujących produkt Biktarvy (1%) wystąpiło zwiększenie stężenia bilirubiny stopnia 3., które uznano za niezwiązane z badanym lekiem. W badaniach klinicznych z produktem Biktarvy przez

144 tygodnie nie odnotowano przerwania stosowania leku z powodu zdarzeń niepożądanych dotyczących wątroby.

Inne szczególne grupy pacjentów

Pacjenci zakażeni równocześnie wirusem zapalenia wątroby typu B

U 16 pacjentów z równoczesnym zakażeniem HIV i HBV przyjmujących produkt Biktarvy (8 nieleczonych wcześniej pacjentów zakażonych HIV/HBV w badaniu GS-US-380-1490, 8 pacjentów z supresją wirusa HIV/HBV w badaniu klinicznym GS-US-380-1878), profil bezpieczeństwa produktu Biktarvy był podobny do tego u pacjentów zakażonych tylko HIV-1 (patrz punkt 5.1).

Osoby w podeszłym wieku

Badania GS-US-380-1844, GS-US-380-1878 oraz dedykowane badanie GS-US-380-4449 z udziałem pacjentów w wieku ≥ 65 lat (ocena 86 pacjentów w wieku ≥ 65 lat, zakażonych HIV-1, z supresją wirusa) obejmowały 111 pacjentów w wieku ≥ 65 lat otrzymujących produkt Biktarvy. Nie obserwowano żadnych różnic w profilu bezpieczeństwa produktu Biktarvy u tych pacjentów.

Pacjenci z niewydolnością nerek

Bezpieczeństwo stosowania emtrycytabiny + alafenamidu tenofowiru oceniano w badaniu klinicznym prowadzonym metodą otwartej próby w jednej grupie pacjentów (GS-US-292-1825), w którym 55 pacjentów zakażonych HIV-1 ze zmniejszonym mianem wirusa oraz ze schyłkową niewydolnością nerek (eGFR_{CG} < 15 ml/min), przewlekle hemodializowanych, otrzymywało emtrycytabinę + alafenamid tenofowiru w skojarzeniu z elwitegrawirem + kobicystatem w postaci jednej tabletki skojarzonej o ustalonej dawce przez 96 tygodni. W fazie przedłużonej badania GS-US-292-1825 u 10 pacjentów zmieniono leczenie na produkt Biktarvy przyjmowany przez 48 tygodni. W tym badaniu nie zidentyfikowano dodatkowych działań niepożądanych u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, przewlekle hemodializowanych (patrz punkty 4.4. i 5.2).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania należy monitorować stan pacjenta w celu wykrycia objawów zatrucia (patrz punkt 4.8). Leczenie przedawkowania produktu Biktarvy obejmuje ogólne środki wspomagające, w tym monitorowanie czynności życiowych oraz obserwację stanu klinicznego pacjenta.

Nie ma swoistego antidotum w przypadku przedawkowania produktu Biktarvy. Ponieważ biktegrawir w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza, jest mało prawdopodobne, że substancja ta zostanie w znaczącym stopniu usunięta za pomocą hemodializy lub dializy otrzewnowej. Emtrycytabinę można usunąć za pomocą hemodializy, która usuwa około 30% dawki emtrycytabiny w trakcie trzygodzinnej dializy rozpoczętej w ciągu 1,5 godziny od podania emtrycytabiny. Tenofowir jest skutecznie usuwany za pomocą hemodializy, ze współczynnikiem ekstrakcji około 54%. Nie wiadomo, czy emtrycytabinę lub tenofowir można usunąć za pomocą dializy otrzewnowej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego; połączenia leków przeciwwirusowych stosowanych w leczeniu HIV, kod ATC: J05AR20.

Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Biktegrawir jest inhibitorem transferu łańcucha integrazy (ang. *integrase strand transfer inhibitor*, INSTI), który wiąże się z aktywnym miejscem integrazy i blokuje etap integracji transferu łańcucha kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA) retrowirusa, który jest niezbędny w cyklu replikacji HIV. Biktegrawir wykazuje aktywność przeciwko HIV-1 i HIV-2

Emtrycytabina jest nukleozydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy (ang. *nucleoside reverse transcriptase inhibitor*, NRTI) oraz analogiem 2'-deoksycytidyny. Emtrycytabina ulega fosforylacji przez enzymy komórkowe, tworząc trójfosforan emtrycytabiny. Trójfosforan emtrycytabiny hamuje replikację HIV przez połączenie z wirusowym DNA za pośrednictwem odwrotnej transkryptazy (ang. *reverse transcriptase*, RT) HIV, powodując zakończenie łańcucha kwasu deoksyrybonukleinowego (ang. *deoxyribonucleic acid*, DNA). Emtrycytabina wykazuje aktywność przeciwko HIV-1, HIV-2 i HBV.

Alafenamid tenofowiru jest nukleotydom inhibitorem odwrotnej transkryptazy (ang. *nucleotide reverse transcriptase inhibitor*, NtRTI) i amidofosfonianem proleku tenofowiru (analogu monofosforanu 2'-deoksyadenozyny). Alafenamid tenofowiru przenika do komórek i ze względu na zwiększoną trwałość w osoczu i wewnątrzkomórkową aktywację w wyniku hydrolizy przez katepsynę A, alafenamid tenofowiru jest bardziej skuteczny niż dizoproksyl tenofowiru w gromadzeniu tenofowiru w komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej (ang. *peripheral blood mononuclear cells*, PBMC) (w tym limfocytach i innych komórkach docelowych HIV) i w makrofagach. Następnie wewnątrzkomórkowy tenofowir ulega fosforylacji do farmakologicznie aktywnego metabolitu difosforanu tenofowiru. Difosforan tenofowiru hamuje replikację HIV przez połączenie z wirusowym DNA za pośrednictwem RT HIV, co powoduje zakończenie łańcucha DNA. Tenofowir wykazuje aktywność przeciw HIV-1, HIV-2 i HBV.

Działanie przeciwwirusowe *in vitro*

Przeciwwirusowe działanie biktegrawiru na laboratoryjne i kliniczne izolaty HIV-1 oceniano na liniach komórek limfoblastoidalnych, PBMC, pierwotnych monocytach i (lub) makrofagach, i limfocytach CD4⁺-T. Wartości 50% stężenia skutecznego EC₅₀ dla biktegrawiru znajdowały się w zakresie od < 0,05 do 6,6 nM. Skorygowana względem białka wartość EC₉₅ biktegrawiru wynosiła 361 nM (0,162 µg/ml) dla HIV-1 typu dzikiego. Biktegrawir wykazywał działanie przeciwwirusowe w hodowli komórkowej na grupę HIV-1 (M, N, O), w tym podtypy A, B, C, D, E, F i G (wartości EC₅₀ w zakresie od < 0,05 do 1,71 nM) i działanie na HIV-2 (EC₅₀ = 1,1 nM).

Działanie przeciwwirusowe emtrycytabiny na laboratoryjne i kliniczne izolaty HIV-1 oceniano na liniach komórek limfoblastoidalnych, liniach komórek MAGI CCR5 i PBMC. Wartości EC₅₀ dla emtrycytabiny znajdowały się w zakresie od 0,0013 do 0,64 µM. Emtrycytabina wykazywała działanie przeciwwirusowe w hodowli komórkowej na HIV-1 podtypu A, B, C, D, E, F i G (wartości EC₅₀ w zakresie od 0,007 do 0,075 µM) i działanie na HIV-2 (wartości EC₅₀ w zakresie od 0,007 do 1,5 µM).

Działanie przeciwwirusowe alafenamidu tenofowiru na laboratoryjne i kliniczne izolaty HIV-1 podtypu B oceniano na liniach komórek limfoblastoidalnych, PBMC, pierwotnych monocytach i (lub) makrofagach, i limfocytach T CD4⁺. Wartości EC₅₀ dla alafenamidu tenofowiru znajdowały się w zakresie od 2,0 do 14,7 nM. Alafenamid tenofowiru wykazywał działanie przeciwwirusowe w hodowli komórkowej na wszystkie grupy HIV-1 (M, N, i O), w tym podtypu A, B, C, D, E, F i G

(wartości EC_{50} w zakresie od 0,10 do 12,0 nM) i działanie na HIV-2 (wartości EC_{50} w zakresie od 0,91 do 2,63 nM).

Oporność

In vitro

W hodowlach komórek wybrano izolaty HIV-1 o zmniejszonej wrażliwości na biktęgrawir. W jednym przypadku obserwowano podstawienia aminokwasów M50I i R263K, a fenotypowa wrażliwość na biktęgrawir była zmniejszona 1,3-, 2,2- i 2,9-krotnie dla odpowiednio M50I, R263K i M50I + R263K. W drugim przypadku zaobserwowano podstawienia aminokwasów T66I i S153F, a fenotypowa wrażliwość na biktęgrawir była zmniejszona 0,4-, 1,9- i 0,5-krotnie dla odpowiednio T66I, S153F oraz T66I + S153F.

W hodowli komórkowej wyselekcjonowano izolaty HIV-1 ze zmniejszoną wrażliwością na emtrycyabinę i z mutacjami M184V/I w RT HIV-1.

W hodowli komórkowej wyselekcjonowano izolaty HIV-1 o zmniejszonej wrażliwości na alafenamid tenofowiru, z mutacjami K65R w RT HIV-1; ponadto przejściowo obserwowano mutację K70E w RT HIV-1. Izolaty HIV-1 z mutacją K65R mają zmniejszoną wrażliwość na niskim poziomie na abakawir, emtrycyabinę, tenofowir i lamiwudynę. Badania selekcyjne oporności lekowej z alafenamidem tenofowiru w warunkach *in vitro* nie wykazały rozwoju oporności na wysokim poziomie po przedłużonej hodowli.

In vivo

U pacjentów dotychczas nieleczonych (badania GS-US-380-1489 i GS-US-380-1490), do 144. tygodnia leczenia w fazie prowadzonej metodą podwójnie ślepej próby lub 96. tygodnia fazy kontynuacyjnej prowadzonej metodą otwartej próby, u żadnego pacjenta przyjmującego produkt Biktarvy, z mianem RNA HIV-1 ≥ 200 kopii/ml w momencie potwierdzenia niepowodzenia wirusologicznego lub przy wcześniejszym zakończeniu przyjmowania badanego leku, nie wystąpiła w trakcie leczenia genotypowa lub fenotypowa oporność na biktęgrawir, emtrycyabinę ani alafenamid tenofowiru w grupie podlegającej końcowej analizie oporności ($n = 11$ z danymi). W momencie włączenia do badania, u jednego dotychczas nieleczonego pacjenta występowały wcześniej mutacje związane z opornością na INSTI Q148H + G140S, a miano RNA HIV-1 wynosiło < 50 kopii/ml od 4. tygodnia do 144. tygodnia. Dodatkowo u 6 pacjentów występowała wcześniej mutacja T97A związana z opornością na INSTI; u wszystkich miano RNA HIV-1 wynosiło < 50 kopii/ml w 144. tygodniu lub podczas ostatniej wizyty.

U pacjentów z supresją wirusa (badania GS-US-380-1844 i GS-US-380-1878) u żadnego pacjenta przyjmującego produkt Biktarvy, z mianem RNA HIV-1 ≥ 200 kopii/ml w momencie potwierdzenia niepowodzenia wirusologicznego, tydzień 48., lub przy wcześniejszym zakończeniu przyjmowania badanego leku, nie wystąpiła w trakcie leczenia genotypowa lub fenotypowa oporność na biktęgrawir, emtrycyabinę ani alafenamid tenofowiru w grupie podlegającej końcowej analizie oporności ($n = 2$).

Oporność krzyżowa

Wrażliwość na biktęgrawir zbadano na 64 izolatach klinicznych z opornością na INSTI (20 z pojedynczymi podstawieniami i 44 z 2 lub więcej podstawieniami). Z tej grupy, we wszystkich izolatach z pojedynczymi i podwójnymi mutacjami bez Q148H/K/R i w 10 z 24 izolatów z Q148H/K/R z dodatkowymi podstawieniami związanymi z opornością na INSTI stwierdzono $\leq 2,5$ -krotne zmniejszenie wrażliwości na biktęgrawir; $> 2,5$ -krotnie zmniejszoną wrażliwość na biktęgrawir stwierdzono w 14 z 24 izolatów zawierających podstawienia G140A/C/S i Q148H/R/K w integracie. Z tej grupy, w 9 z 14 izolatów stwierdzono dodatkowe mutacje w L74M, T97A lub E138A/K. W odrębnym badaniu, przy ukierunkowanych mutacjach G118R i T97A+G118R wystąpiła odpowiednio 3,4- i 2,8-krotnie zmniejszona wrażliwość na biktęgrawir. Znaczenie tych danych dotyczących oporności krzyżowej w warunkach *in vitro* należy potwierdzić w praktyce klinicznej.

Biktegrawir wykazał równoważne działanie przeciwwirusowe przeciw 5 opornym na nienukleozydowy inhibitor odwrotnej transkryptazy (NNRTI), 3 opornym na NRTI i 4 opornym na inhibitor proteazy (PI) zmutowanym klonom HIV-1 w stosunku do szczepu typu dzikiego.

Wirusy odporne na emtrycyabinę z substytucją M184V/I były odporne krzyżowo na lamiwudynę, lecz zachowały wrażliwość na dydanozynę, stawudynę, tenofowir i zydowudynę.

Mutacje K65R i K70E powodują zmniejszenie wrażliwości na abakawir, dydanozynę, lamiwudynę, emtrycyabinę i tenofowir, ale zachowują wrażliwość na zydowudynę. Oporny na wiele leków nukleozydowych HIV-1 z mutacją T69S z podwójną insercją lub z zespołem mutacji Q151M obejmującym K65R wykazał zmniejszoną wrażliwość na alafenamid tenofowiru.

Dane kliniczne

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Biktarvy u zakażonych HIV-1 dotychczas nieleczonych dorosłych stwierdzono na podstawie danych zebranych w okresie 48 tygodni i 144 tygodni w dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach z aktywną kontrolą, GS-US-380-1489 (n = 629) i GS-US-380-1490 (n = 645). Ponadto dostępne są dodatkowe dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania pochodzące od dorosłych, którzy otrzymywali produkt Biktarvy w warunkach otwartej próby przez dodatkowe 96 tygodni po 144. tygodniu w ramach opcjonalnej fazy kontynuacyjnej tych badań (n = 1025).

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Biktarvy u zakażonych HIV-1 dorosłych z supresją wirusa stwierdzono w oparciu o dane zebrane w okresie 48 tygodni w randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu z aktywną kontrolą, GS-US-380-1844 (n = 563) oraz randomizowanym badaniu otwartym z aktywną kontrolą, GS-US-380-1878 (n = 577).

Zakażeni HIV-1 pacjenci dotychczas nieleczeni

W badaniu GS-US-380-1489, pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do grupy przyjmującej albo biktegrawir/emtrycyabinę/alafenamid tenofowiru (B/F/TAF) (n = 314), albo abakawir/dolutegrawir/lamiwudynę (600/50/300 mg) (n = 315) raz na dobę. W badaniu GS-US-380-1490 pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do grupy przyjmującej albo B/F/TAF (n = 320), albo dolutegrawir + emtrycytabina/alafenamid tenofowiru (50+200/25 mg) (n = 325) raz na dobę.

W badaniach GS-US-380-1489 i GS-US-380-1490 średni wiek wynosił 35 lat (zakres 18-77), 89% pacjentów stanowili mężczyźni, 58% było rasy białej, 33% rasy czarnej, a 3% rasy azjatyckiej. Dwadzieścia cztery procent pacjentów było pochodzenia latynoamerykańskiego. We wszystkich trzech grupach leczenia częstość występowania różnych podtypów była porównywalna, przy czym w obydwu grupach dominował podtyp B; 11% stanowiły podtypy inne niż B. Średnie początkowe miano RNA HIV-1 w osoczu wynosiło 4,4 log₁₀ kopii/ml (zakres 1,3-6,6). Średnia początkowa liczba komórek CD4+ wynosiła 460 komórek/mm³ (zakres 0-1636) i 11% miało liczbę komórek CD4+ mniejszą niż 200 komórek/mm³. U osiemnastu procent pacjentów wiremia początkowa wynosiła powyżej 100 000 kopii/ml. W obydwu badaniach, pacjentów stratyfikowano według początkowego miano RNA HIV-1 (nie więcej niż 100 000 kopii/ml, powyżej 100 000 kopii/ml do nie więcej niż 400 000 kopii/ml lub powyżej 400 000 kopii/ml), według liczby komórek CD4+ (poniżej 50 komórek/μl, 50-199 komórek/μl lub co najmniej 200 komórek/μl) lub według regionu (mieszkańcy USA lub pozostali).

Wyniki leczenia w badaniach GS-US-380-1489 i GS-US-380-1490 po 48 i 144 tygodniach przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3: Zbiorcze wyniki leczenia przeciwwirusowego w badaniach GS-US-380-1489 i GS-US-380-1490 w tygodniu 48.^a i 144.^b

	Tydzień 48.			Tydzień 144.		
	B/F/TAF (n = 634) ^c	ABC/DTG/ 3TC (n = 315) ^d	DTG + F/TAF (n = 325) ^e	B/F/TAF (n = 634) ^c	ABC/DTG 3TC (n = 315) ^d	DTG + F/TAF (n = 325) ^e
RNA HIV-1 < 50 kopii/ml	91%	93%	93%	82%	84%	84%
Różnica w leczeniu (95% CI) B/F/TAF względem komparatora	-	-2,1% (-5,9% do 1,6%)	-1,9% (-5,6% do 1,8%)	-	-2,7% (-7,8% do 2,4%)	-1,9% (-7,0% do 3,1%)
RNA HIV-1 ≥ 50 kopii/ml^f	3%	3%	1%	3%	3%	3%
Brak danych wirusologicznych w przedziale 48. lub 144. tygodnia	6%	4%	6%	16%	13%	13%
Przerwanie przyjmowania badanego leku z powodu działań niepożądanych lub zgonu ^g	< 1%	1%	1%	2%	2%	3%
Przerwanie przyjmowania badanego leku z innych przyczyn i ostatnio oznaczone RNA HIV-1 < 50 kopii/ml ^h	4%	3%	4%	13%	11%	9%
Brak danych w danym przedziale czasu, ale pacjent przyjmuje badany lek	2%	< 1%	1%	1%	<1%	1%
Odsetek (%) pacjentów z RNA HIV-1 < 50 kopii/ml według podgrupy						
Według początkowego miana wirusa						
≤ 100 000 kopii/ml	92%	94%	93%	82%	86%	84%
> 100 000 kopii/ml	87%	90%	94%	79%	74%	83%
Według początkowej liczby komórek CD4 ⁺						
< 200 komórek/mm ³	90%	81%	100%	80%	69%	91%
≥ 200 komórek/mm ³	91%	94%	92%	82%	86%	83%
HIV-1 RNA < 20 kopii/ml	85%	87%	87%	78%	82%	79%

ABC = abakawir DTG = dolutegawir 3TC = lamiwudyna F/TAF = emtrycytabina/alafenamid tenofowiru

a Przedział 48. tygodnia był między dniem 295. a 378. (włącznie)

b Przedział 144. tygodnia był między dniem 967. a 1050. (włącznie)

c Zbiorcze wyniki badania GS-US-380-1489 (n = 314) i GS-US-380-1490 (n = 320).

d Badanie GS-US-380-1489.

e Badanie GS-US-380-1490.

f Obejmuje pacjentów z mianem wirusa ≥ 50 kopii/ml w przedziale 48. tygodnia lub 144. tygodnia; pacjentów, którzy wcześniej przerywali leczenie ze względu na brak lub utratę skuteczności (n = 0); pacjentów, którzy przerywali leczenie z przyczyn innych niż zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*, AE), zgon lub brak albo utrata skuteczności (odpowiednio, B/F/TAF n = 12 i 15; ABC/DTG/3TC n = 2 i 7; DTG+F/TAF n = 3 i 6, w tygodniu 48. i 144.) i w chwili przerywania leczenia miano wirusa wynosiło ≥ 50 kopii/ml.

- g Obejmuje pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu AE lub zgonu w dowolnej chwili od dnia 1. do przedziału czasowego, jeżeli spowodowało to brak danych wirusologicznych dotyczących leczenia w określonym przedziale czasowym.
- h Obejmuje pacjentów, którzy przerwali leczenie z przyczyn innych niż AE, zgon lub brak albo utrata skuteczności, np. wycofanie zgody, zaprzestanie pojawiania się na wizytach kontrolnych, itp.

Wykazano, że B/F/TAF jest równoważny biorąc pod uwagę osiągnięcie miana RNA HIV-1 < 50 kopii/ml zarówno w 48. tygodniu, jak i w 144. tygodniu w porównaniu z odpowiednio abakawirem/dolutegrawirem/lamiwudyną oraz dolutegrawirem + emtrycytabiną/alafenamidem tenofowiru. Wyniki leczenia porównywane pomiędzy grupami leczenia były podobne w podgrupach wyodrębnionych pod względem wieku, płci, rasy, początkowego miana wirusa, początkowej liczby komórek CD4+ i regionu.

W badaniach GS-US-380-1489 i GS-US-380-1490 średnie zwiększenie liczby komórek CD4+ w 144. tygodniu w stosunku do wartości początkowej wynosiło 288, 317 i 289 komórek/mm³ w zbiorczych grupach pacjentów leczonych odpowiednio B/F/TAF, abakawirem/dolutegrawirem/lamiwudyną oraz dolutegrawirem + emtrycytabiną/alafenamidem tenofowiru.

W opcjonalnej fazie kontynuacyjnej badań GS-US-380-1489 oraz GS-US-380-1490 prowadzonej metodą otwartej próby trwającej 96 tygodni, uzyskano i utrzymano wysokie odsetki supresji wirusa.

Pacjenci zakażeni HIV-1, ze zmniejszonym mianem wirusa

W badaniu GS-US-380-1844 oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania przy zmianie schematu leczenia dolutegrawirem + abakawirem/lamiwudyną lub abakawirem/dolutegrawirem/lamiwudyną na B/F/TAF w ramach randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania z udziałem dorosłych pacjentów zakażonych HIV-1 ze zmniejszonym mianem wirusa (RNA HIV-1 < 50 kopii/ml) (n = 563). Pacjenci musieli mieć trwale zmniejszone miano wirusa (RNA HIV-1 < 50 kopii/ml) przez co najmniej 3 miesiące stosowania początkowego schematu leczenia przed rozpoczęciem udziału w badaniu. Pacjenci byli przydzieleni losowo w stosunku 1:1 do grupy ze zmianą leczenia na B/F/TAF na początku badania (n = 282) lub grupy kontynuującej początkowy schemat leczenia przeciwretrowirusowego (n = 281). Średni wiek pacjentów wynosił 45 lat (zakres 20-71), 89% stanowili mężczyźni, 73% było rasy białej, a 22% rasy czarnej. Siedemnaście procent pacjentów było pochodzenia latynoamerykańskiego. W grupach leczenia częstość występowania różnych podtypów HIV-1 była porównywalna, przy czym w obydwu grupach dominował podtyp B; 5% stanowiły podtypy inne niż B. Średnia początkowa liczba komórek CD4+ wynosiła 723 komórki/mm³ (zakres 124-2444).

W badaniu GS-US-380-1878 oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania zmiany schematu leczenia abakawirem/lamiwudyną lub emtrycytabiną/fumaranem dizoproksylu tenofowiru (200/300 mg) plus atazanawir lub darunawir (wzmocnione kobicystatem lub rytonawirem) na B/F/TAF w randomizowanym, otwartym badaniu z udziałem pacjentów dorosłych zakażonych HIV-1 ze zmniejszonym mianem wirusa (n = 577). Pacjenci musieli mieć trwale zmniejszone miano wirusa przez co najmniej 6 miesięcy stosowania początkowego schematu leczenia i nie mogli być wcześniej leczeni żadnym lekiem INSTI. Pacjenci byli przydzieleni losowo w stosunku 1:1 do grupy, w której na początku badania zmieniono leczenie na B/F/TAF (n = 290) lub do grupy kontynuującej początkowy schemat leczenia przeciwretrowirusowego (n = 287). Średni wiek pacjentów wynosił 46 lat (zakres 20-79), 83% stanowili mężczyźni, 66% było rasy białej, a 26% rasy czarnej. Dziewiętnaście procent pacjentów było pochodzenia latynoamerykańskiego. Średnia początkowa liczba komórek CD4+ wynosiła 663 komórki/mm³ (zakres 62-2582). W grupach leczenia częstość występowania różnych podtypów była porównywalna, przy czym w obydwu grupach dominował podtyp B; 11% stanowiły podtypy inne niż B. Pacjentów stratyfikowano według poprzedniego schematu leczenia. W okresie przesiewowym 15% pacjentów otrzymywało abakawir/lamiwudynę plus atazanawir lub darunawir (wzmacniany kobicystatem lub rytonawirem), a 85% pacjentów otrzymywało emtrycytabinę/fumaran dizoproksylu tenofowiru plus atazanawir lub darunawir (wzmacniany kobicystatem lub rytonawirem).

Wyniki leczenia w badaniach GS-US-380-1844 i GS-US-380-1878 po 48 tygodniach przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 4: Wyniki leczenia przeciwwirusowego w badaniach GS-US-380-1844 i GS-US-380-1878 w tygodniu 48^a

	Badanie GS-US-380-1844		Badanie GS-US-380-1878	
	B/F/TAF (n = 282)	ABC/DTG/ 3TC (n = 281)	B/F/TAF (n = 290)	Schemat początkowy zawierający ATV lub DRV (n = 287)
RNA HIV-1 < 50 kopii/ml	94%	95%	92%	89%
Różnica w leczeniu (95% CI)	-1,4% (-5,5% do 2,6%)		3,2% (-1,6% do 8,2%)	
RNA HIV-1 ≥ 50 kopii/ml^b	1%	< 1%	2%	2%
Różnica w leczeniu (95% CI)	0,7% (-1,0% do 2,8%)		0,0% (-2,5% do 2,5%)	
Brak danych wirusologicznych w przedziale 48. tygodnia	5%	5%	6%	9%
Przerwanie przyjmowania badanego leku z powodu działań niepożądanych lub zgonu i ostatnio oznaczone RNA HIV-1 < 50 kopii/ml	2%	1%	1%	1%
Przerwanie przyjmowania badanego leku z innych przyczyn i ostatnio oznaczone RNA HIV-1 < 50 kopii/ml ^c	2%	3%	3%	7%
Brak danych w danym przedziale czasu, ale pacjent przyjmuje badany lek	2%	1%	2%	2%

ABC = abakawir ATV = atazanawir DRV = darunawir DTG = dolutegrawir 3TC = lamiwudyna

a Przedział 48. tygodnia był między dniem 295. a 378. (włącznie).

b Obejmuje pacjentów z mianem wirusa ≥ 50 kopii/ml w przedziale 48. tygodnia; pacjentów, którzy wcześniej przegrali leczenie ze względu na brak lub utratę skuteczności; pacjentów, którzy przegrali leczenie z przyczyn innych niż brak lub utrata skuteczności i w chwili przerywania leczenia miano wirusa wynosiło ≥ 50 kopii/ml.

c Obejmuje pacjentów, którzy przegrali leczenie z przyczyn innych niż AE, zgon lub brak albo utrata skuteczności, np. wycofanie zgody, zaprzestanie pojawiania się na wizytach kontrolnych, itp.

W obydwu badaniach wykazano równoważność B/F/TAF i schematu kontrolnego. Wyniki leczenia w grupach leczenia były podobne w podgrupach wyodrębnionych pod względem wieku, płci, rasy i regionu.

W badaniu GS-US-380-1844, średnia zmiana od wartości początkowych w zakresie liczby komórek CD4+ w 48. tygodniu wynosiła -31 komórek/mm³ u pacjentów, którzy zmienili leczenie na B/F/TAF oraz 4 komórki/mm³ u pacjentów, którzy kontynuowali stosowanie abakawiru/dolutegrawiru/lamiwudyny. W badaniu GS-US-380-1878, średnia zmiana od wartości początkowych w zakresie liczby komórek CD4+ w 48. tygodniu wynosiła 25 komórek/mm³ u pacjentów, którzy zmienili leczenie na B/F/TAF oraz 0 komórek/mm³ u pacjentów, którzy kontynuowali początkowy schemat leczenia.

Pacjenci równocześnie zakażeni HIV i HBV

Liczba pacjentów równocześnie zakażonych HIV i HBV, leczonych schematem B/F/TAF jest ograniczona. W badaniu GS-US-380-1490, 8 pacjentów z równoczesnym zakażeniem HIV i HBV na początku leczenia losowo przydzielono do grupy przyjmującej B/F/TAF. W 48. tygodniu 7 pacjentów miało zmniejszone miano HBV (DNA HBV < 29 j.m./ml) oraz miano RNA HIV-1 < 50 kopii/ml.

W przypadku jednego pacjenta brak było danych dotyczących DNA HBV w 48. tygodniu.

W 144. tygodniu 5 pacjentów miało zmniejszone miano HBV oraz miano RNA HIV-1 < 50 kopii/ml.

W przypadku trzech pacjentów brak było danych dotyczących DNA HBV w 144. tygodniu (u 1 z powodu utraty kontaktu po 48. tygodniu, u 1 z powodu utraty kontaktu po 72. tygodniu oraz u 1 z powodu utraty kontaktu po 120. tygodniu).

W badaniu GS-US-380-1878, w 48. tygodniu, 100% (8/8) pacjentów z równoczesnym zakażeniem HIV i HBV na początku leczenia w grupie przyjmującej B/F/TAF utrzymało miano DNA HBV <29 j.m./ml (brak danych = wyłączenie z analizy), a miano RNA HIV < 50 kopii/ml.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu Biktegrawiry w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu zakażenia ludzkim HIV-1 (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Biktegrawir jest wchłaniany po podaniu doustnym i osiąga maksymalne stężenie w osoczu 2-4 godziny po podaniu B/F/TAF. W porównaniu z warunkami na czczo, podawanie B/F/TAF z posiłkiem o średniej zawartości tłuszczu (~ 600 kcal, 27% tłuszczu) lub posiłkiem o dużej zawartości tłuszczu (~ 800 kcal, 50% tłuszczu) powodowało zwiększenie AUC biktegrawiru (24%). Uznano, że ta niewielka zmiana nie ma znaczenia klinicznego i B/F/TAF można podawać z pożywieniem lub bez.

Po doustnym podaniu B/F/TAF z pożywieniem lub bez dorosłym zakażonym HIV-1, średnie wartości (CV%) parametrów farmakokinetycznych biktegrawiru po podaniu wielokrotnym wynosiły: $C_{max} = 6,15 \mu\text{g/ml}$ (22,9%), $AUC_{tau} = 102 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (26,9%), a $C_{trough} = 2,61 \mu\text{g/ml}$ (35,2%).

Po podaniu doustnym, emtrycytabina wchłania się szybko i w dużym stopniu, przy czym maksymalne stężenia w osoczu występują po 1,5 do 2 godzin po podaniu B/F/TAF. Średnią bezwzględną biodostępność emtrycytabiny po podaniu 200 mg w kapsułce twardej oszacowano na 93%. Ekspozycja ogólnoustrojowa na emtrycytabinę nie ulegała zmianie, gdy podawano ją z pożywieniem. B/F/TAF można podawać z pożywieniem lub bez.

Po doustnym podaniu B/F/TAF z pożywieniem lub bez dorosłym zakażonym HIV-1, średnie wartości (CV%) parametrów farmakokinetycznych emtrycytabiny po podaniu wielokrotnym wynosiły: $C_{max} = 2,13 \mu\text{g/ml}$ (34,7%), $AUC_{tau} = 12,3 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (29,2%) i $C_{trough} = 0,096 \mu\text{g/ml}$ (37,4%).

Po podaniu doustnym, alafenamid tenofowiru wchłania się szybko, przy czym maksymalne stężenia w osoczu występują po 0,5 do 2 godzin po podaniu B/F/TAF. W porównaniu z warunkami na czczo, podawanie alafenamidu tenofowiru z posiłkiem o średniej zawartości tłuszczu (~ 600 kcal, 27% tłuszczu) lub posiłkiem o dużej zawartości tłuszczu (~ 800 kcal, 50% tłuszczu) powodowało zwiększenie AUC_{max} o odpowiednio 48% i 63%. Uznano, że te niewielkie zmiany nie mają znaczenia klinicznego i B/F/TAF można podawać z pożywieniem lub bez.

Po doustnym podaniu B/F/TAF z pożywieniem lub bez dorosłym zakażonym HIV-1, średnie wartości (CV%) parametrów farmakokinetycznych alafenamidu tenofowiru po podaniu wielokrotnym wynosiły: $C_{max} = 0,121 \mu\text{g/ml}$ (15,4%) i $AUC_{tau} = 0,142 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (17,3%).

Dystrybucja

W warunkach *in vitro* stopień wiązania biktegrawiru z białkami osocza ludzkiego wynosił > 99% (wolna frakcja ~0,25%). W warunkach *in vitro* stosunek stężenia biktegrawiru we krwi do stężenia w osoczu wynosił 0,64.

W warunkach *in vitro* stopień wiązania emtrycytabiny z białkami osocza ludzkiego wynosił < 4% i był niezależny od stężenia w zakresie 0,02 do 200 $\mu\text{g/ml}$. Przy maksymalnym stężeniu w osoczu średni stosunek stężenia leku w osoczu do stężenia we krwi wynosił ~ 1,0, a średni stosunek stężenia leku w nasieniu do stężenia w osoczu wynosił ~ 4,0.

W warunkach *in vitro* stopień wiązania tenofowiru z białkami osocza ludzkiego wynosi $< 0,7\%$ i jest niezależny od stężenia w zakresie 0,01-25 $\mu\text{g/ml}$. W warunkach *ex vivo* stopień wiązania alafenamidu tenofowiru z białkami osocza ludzkiego w próbkach zebranych podczas badań klinicznych wynosił około 80%.

Metabolizm

Metabolizm jest główną drogą eliminacji biktegrawiru u ludzi. Badania z fenotypowaniem w warunkach *in vitro* wykazały, że biktegrawir jest głównie metabolizowany przez CYP3A i UGT1A1. Po podaniu doustnym pojedynczej dawki biktegrawiru znakowanego ^{14}C , $\sim 60\%$ dawki w kale zawierało niezmienną postać leku, koniugat desfluoro-hydroksy-BIC-cysteiny oraz inne metabolity o mniejszym znaczeniu, powstałe w wyniku utleniania. Trzydzieści pięć procent dawki odzyskano w moczu głównie w postaci glukoronidu biktegrawiru i innych metabolitów o mniejszym znaczeniu, powstałych w wyniku utleniania oraz ich koniugatów II fazy. Wydalanie niezmienionego leku przez nerki było minimalne.

Po podaniu emtrycytabiny znakowanej ^{14}C , odzyskano pełną dawkę emtrycytabiny w moczu ($\sim 86\%$) i kale ($\sim 14\%$). 13% dawki odzyskano w moczu w postaci trzech potencjalnych metabolitów. Biotransformacja emtrycytabiny obejmuje utlenianie reszty tiolowej do diastereoizomerów 3'-sulfotlenku ($\sim 9\%$ dawki) oraz sprzężanie z kwasem glukuronowym prowadzące do powstania 2'-O-glukuronidu ($\sim 4\%$ dawki). Nie zidentyfikowano innych metabolitów.

Metabolizm jest główną drogą eliminacji alafenamidu tenofowiru u ludzi, co stanowi $> 80\%$ dawki doustnej. Badania *in vitro* wykazały, że alafenamid tenofowiru jest metabolizowany do tenofowiru (główny metabolit) przez katepsynę A w komórkach PBMC (w tym limfocytach i innych komórkach docelowych HIV) i w makrofagach oraz przez esterazę karboksylową-1 w hepatocytach. W warunkach *in vivo*, alafenamid tenofowiru ulega hydrolizie w komórkach, w wyniku czego powstaje tenofowir (główny metabolit), który ulega fosforylacji do aktywnego metabolitu, difosforanu tenofowiru. W badaniach klinicznych z udziałem ludzi, dawka doustna 25 mg alafenamidu tenofowiru prowadziła do stężenia difosforanu tenofowiru > 4 -krotnie większego w komórkach PBMC i mniejszego o $> 90\%$ stężenia tenofowiru w osoczu w porównaniu z dawką doustną 245 mg dizoproksylu tenofowiru.

Eliminacja

Biktegrawir jest eliminowany głównie na drodze metabolizmu wątrobowego. Wydalanie biktegrawiru w postaci niezmienionej przez nerki ma drugorzędne znaczenie ($\sim 1\%$ dawki). Okres półtrwania biktegrawiru w osoczu wynosił 17,3 godzin.

Emtrycytabina jest wydalana głównie przez nerki zarówno w drodze przesączania kłębuszkowego, jak również aktywnego wydzielania kanalikowego. Okres półtrwania emtrycytabiny w osoczu wynosił około 10 godzin.

Alafenamid tenofowiru jest wydalany po metabolicznej przemianie do tenofowiru. Mediana okresu półtrwania w osoczu wynosi w przypadku alafenamidu tenofowiru 0,51 godziny, a w przypadku tenofowiru 32,37 godziny. Tenofowir jest wydalany z organizmu przez nerki zarówno w drodze przesączania kłębuszkowego, jak również aktywnego wydzielania kanalikowego. Wydalanie alafenamidu tenofowiru w postaci niezmienionej przez nerki ma drugorzędne znaczenie – z moczem wydala się mniej niż 1% dawki.

Liniość

Parametry farmakokinetycznie po podaniu wielokrotnym biktegrawiru są proporcjonalne do dawki w zakresie dawki od 25 do 100 mg. Parametry farmakokinetycznie po podaniu wielokrotnym emtrycytabiny są proporcjonalne do dawki powyżej zakresu od 25 do 200 mg. Ekspozycja na alafenamid tenofowiru jest proporcjonalna do dawki w zakresie dawki od 8 do 125 mg.

Szczególne grupy pacjentów

Niewydolność nerek:

Ciężka niewydolność nerek (oszacowany klirens kreatyniny od ≥ 15 do < 30 ml/minutę)

W badaniach fazy I nie zaobserwowano istotnych klinicznie różnic w farmakokinetyce biktęgrawiru, alafenamidu tenofowiru lub tenofowiru pomiędzy osobami zdrowymi a osobami z ciężką niewydolnością nerek (oszacowany CrCl od ≥ 15 ml/min do < 30 ml/min). W oddzielnym badaniu fazy I dotyczącym tylko emtrycytabiny średnia ekspozycja ogólnoustrojowa na emtrycytabinę była większa u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (CrCl < 30 ml/min) ($33,7 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$) niż u osób z prawidłową czynnością nerek ($11,8 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$). Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania produktu Biktarvy u osób z oszacowanym klirens kreatyniny w zakresie od ≥ 15 ml/min do < 30 ml/min.

Schyłkowa niewydolność nerek (oszacowany klirens kreatyniny < 15 ml/minutę)

Ekspozycje na emtrycytabinę i tenofowir u 12 pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (oszacowany CrCl < 15 ml/min), przewlekle hemodializowanych, którzy otrzymywali emtrycytabinę + alafenamid tenofowiru w skojarzeniu z elwitegrawirem + kobicystatem w postaci jednej tabletki skojarzonej o ustalonej dawce w badaniu GS-US-292-1825, były znacząco większe niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce alafenamidu tenofowiru u przewlekle hemodializowanych pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. W fazie przedłużonej badania GS-US-292-1825 u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek przyjmujących produkt Biktarvy zaobserwowano mniejsze C_{through} biktęgrawiru w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek, ale różnica ta nie została uznana za istotną klinicznie. W tym badaniu nie zidentyfikowano dodatkowych działań niepożądanych u przewlekle hemodializowanych pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (patrz punkt 4.8).

Brak danych na temat farmakokinetyki biktęgrawiru, emtrycytabiny lub alafenamidu tenofowiru u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (oszacowany CrCl < 15 ml/min), niepoddawanych przewlekle hemodializie. Nie określono bezpieczeństwa stosowania produktu Biktarvy u tych pacjentów.

Niewydolność wątroby

Nie stwierdzono klinicznie istotnych zmian farmakokinetyki biktęgrawiru u osób z umiarkowaną niewydolnością wątroby. Nie badano farmakokinetyki emtrycytabiny u osób z niewydolnością wątroby, jednakże emtrycytabina nie jest w znacznym stopniu metabolizowana przez enzymy wątrobowe, więc wpływ niewydolności wątroby powinien być ograniczony. Nie stwierdzono klinicznie istotnych zmian farmakokinetyki alafenamidu tenofowiru ani jego metabolitu tenofowiru u pacjentów z lekką, umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby.

Wiek, płeć i rasa

Farmakokinetyka biktęgrawiru, emtrycytabiny i tenofowiru nie została w pełni zbadana u osób w podeszłym wieku (≥ 65 lat). Analizy populacji - ze zbiorczych danych farmakokinetycznych z badań z udziałem dorosłych nie wykazały istotnych klinicznie różnic w ekspozycji na biktęgrawir, emtrycytabinę lub alafenamid tenofowiru ze względu na wiek, płeć lub rasę.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Biktęgrawir nie wykazywał działania mutagennego ani klastogennego w standardowych badaniach genotoksyczności.

Biktęgrawir nie miał działania rakotwórczego w 6-miesięcznym badaniu na transgenicznym myszku rasH2 (w dawkach do 100 mg/kg/dobę u samców i 300 mg/kg/dobę u samic, co powodowało ekspozycję około 15 razy większą u samców i 23 razy większą u samic niż ekspozycja u człowieka podczas stosowania zalecanej dawki dla ludzi) ani w 2-letnim badaniu na szczurach (w dawkach do 300 mg/kg/dobę , co powodowało ekspozycję około 31 razy większą niż ekspozycja u człowieka).

Badania z zastosowaniem biktegrawiru u małp wykazały, że wątroba jest głównym narządem docelowym toksyczności. Toksyczny wpływ na wątrobę i drogi żółciowe opisano w 39-tygodniowym badaniu z zastosowaniem dawki 1 000 mg/kg/dobę, powodującej ekspozycję około 16 razy większą od ekspozycji u człowieka podczas stosowania zalecanej dawki dla ludzi, i był on częściowo odwracalny po 4-tygodniowym okresie regeneracji.

Badania przeprowadzone na zwierzętach z zastosowaniem biktegrawiru nie wykazały działania teratogenne ani wpływu na funkcje rozrodcze. U potomstwa szczurów i królików, którym podawano biktegrawir w czasie ciąży, nie wykazano znaczącego działania toksycznego na rozwój.

Dane niekliniczne dotyczące emtrycytabiny, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Emtrycytabina wykazała niską rakotwórczość u myszy i szczurów.

Badania niekliniczne z zastosowaniem alafenamidu tenofowiru u szczurów i psów ujawniły, że kości i nerki są głównymi narządami docelowymi toksyczności. Toksyczne oddziaływanie na kości odnotowano jako zmniejszoną gęstość mineralną kości u szczurów i psów w przypadku co najmniej 43 razy większej ekspozycji na tenofowir niż oczekiwana po podaniu B/F/TAF. Występował minimalny nacieki histiocytów w oku psów w przypadku odpowiednio około 14 i 43 krotnie większej ekspozycji na alafenamid tenofowiru i tenofowir niż oczekiwana po podaniu B/F/TAF.

Alafenamid tenofowiru nie wykazywał działania mutagenne lub klastogenne w standardowych badaniach genotoksyczności.

Ponieważ ekspozycja na tenofowir u szczurów i myszy po podaniu alafenamidu tenofowiru jest mniejsza niż po podaniu dizoproksylu tenofowiru, przeprowadzono badania rakotwórczości oraz badanie około- i poporodowe u szczurów tylko z zastosowaniem dizoproksylu tenofowiru. Nie ujawniono szczególnego zagrożenia dla człowieka na podstawie konwencjonalnych badań dotyczących rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa. Badania toksycznego wpływu na rozrodczość, przeprowadzone na szczurach i królikach, nie wykazały wpływu na przebieg kojarzenia zwierząt, płodność, ciążę ani parametry płodu. Jednak dizoproksyl tenofowiru zmniejszał wskaźnik żywotności i masę ciała młodych w badaniu toksyczności około- i poporodowej podczas stosowania w dawkach toksycznych dla matki.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian

Otoczka

Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol
Talk
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Butelka

3 lata

Blister

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Butelka

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą. Nie używać, jeżeli folia zabezpieczająca na butelce została naruszona lub usunięta.

Blister

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Nie używać, jeśli folia zamykająca blister została naruszona lub przebita.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Dostępne są następujące konfiguracje opakowań:

Biała butelka z polietylenu wysokiej gęstości (HDPE), z polipropylenowym wieczkiem z gwintem ciąglą zabezpieczającym przed dostępem dzieci, wyłożona aktywowaną przez indukcję wyściółką z folii aluminiowej, zawierająca 30 tabletek powlekanych. Każda butelka zawiera żel krzemionkowy jako środek osuszający oraz watę poliestrową.

- Pudełko zewnętrzne zawierające 1 butelkę po 30 tabletek powlekanych
- Pudełko zewnętrzne zawierające 90 (3 butelki po 30) tabletek powlekanych.

Blister z polichloru winylu/polietylenu/polichlorotrójfluoroetylenu (PVC/PE/PCTFE) zamknięty zgrzaną folią aluminiową, ze środkiem osuszającym w postaci sita molekularnego w każdej komorze blistra.

- Pudełko zewnętrzne zawierające 30 tabletek powlekanych (4 blistry zawierające po 7 tabletek powlekanych oraz 1 blister zawierający 2 tabletki powlekane).
- Pudełko zewnętrzne zawierające 90 (3 opakowania blistrowe po 30) tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1289/001

EU/1/18/1289/002

EU/1/18/1289/003

EU/1/18/1289/004

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 czerwca 2018

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

OZNAKOWANIE BUTELKI I TEKSTUROWEGO PUDEŁKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg tabletki powlekane
biktegrawir/emtrycytabina/alafenamid tenofowiru

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletki powlekana zawiera sól sodową biktegrawiru, co odpowiada 50 mg biktegrawiru, 200 mg emtrycytabiny oraz fumaran alafenamidu tenofowiru, co odpowiada 25 mg alafenamidu tenofowiru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek powlekanych

90 (3 butelki po 30) tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. **Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.**

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1289/001 30 tabletek powlekanych
EU/1/18/1289/002 90 (3 butelki po 30) tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Biktarvy [tylko na opakowaniach zewnętrznych]

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora. [tylko na opakowaniach zewnętrznych]

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC {numer}
SN {numer}
NN {numer}
[tylko na opakowaniach zewnętrznych]

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE JEDNOSTKOWEGO OPAKOWANIA BLISTROWEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg tabletki powlekane
biktegrawir/emtrycytabina/alafenamid tenofowiru

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletkę powlekana zawiera sól sodową biktegrawiru, co odpowiada 50 mg biktegrawiru, 200 mg emtrycytabiny oraz fumaran alafenamidu tenofowiru, co odpowiada 25 mg alafenamidu tenofowiru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek powlekanych (tabletki)

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1289/003 30 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Biktarvy [tylko na opakowaniach zewnętrznych]

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC {numer}
SN {numer}
NN {numer}

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

**PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE ZBIORCZEGO OPAKOWANIA BLISTROWEGO
(ZAWIERAJĄCE BLUE BOX)**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg tabletki powlekane
biktegrawir/emtrycytabina/alafenamid tenofowiru

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletki powlekana zawiera sól sodową biktegrawiru, co odpowiada 50 mg biktegrawiru, 200 mg emtrycytabiny oraz fumaran alafenamidu tenofowiru, co odpowiada 25 mg alafenamidu tenofowiru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Opakowanie zbiorcze: 90 (3 opakowania blistrowe po 30) tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1289/004 90 (3 opakowania blistrowe po 30) tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Biktarvy [tylko na opakowaniach zewnętrznych]

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC {numer}
SN {numer}
NN {numer}

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO POŚREDNIE ZBIORCZEGO OPAKOWANIA BLISTROWEGO (BEZ BLUE BOX)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg tabletki powlekane
biktegrawir/emtrycytabina/alafenamid tenofowiru

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletkę powlekana zawiera sól sodową biktegrawiru, co odpowiada 50 mg biktegrawiru, 200 mg emtrycytabiny oraz fumaran alafenamidu tenofowiru, co odpowiada 25 mg alafenamidu tenofowiru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek powlekanych (tabletki). Element opakowania zbiorczego. Nie sprzedawać oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1289/004 90 (3 opakowania blistrowe po 30) tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Biktarvy [tylko na opakowaniach zewnętrznych]

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER (opakowanie blistrowe zawierające 7 tabletek)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg tabletki
biktegrawir/emtrycytabina/alafenamid tenofowiru

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Gilead Sciences Ireland UC

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Podanie doustne

pn.
wt.
śr.
czw.
pt.
sob.
ndz.

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER (opakowanie blistrowe zawierające 2 tabletki)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg tabletki
biktegrawir/emtrycytabina/alafenamid tenofowiru

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Gilead Sciences Ireland UC

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Podanie doustne

Dzień obejmuje puste pole z podkreśleniem.
Dzień obejmuje puste pole z podkreśleniem.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg tabletki powlekane biktegrawir/emtrycytabina/alafenamid tenofowiru

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Biktarvy i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Biktarvy
3. Jak przyjmować lek Biktarvy
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Biktarvy
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Biktarvy i w jakim celu się go stosuje

Lek Biktarvy zawiera trzy substancje czynne:

- **biktegrawir**, lek przeciwwirusowy znany jako inhibitor transferu łańcucha integrazy (ang. integrase strand transfer inhibitor, INSTI)
- **emtrycytabinę**, lek przeciwwirusowy znany jako nukleozydowy inhibitor odwrotnej transkryptazy (ang. nucleoside reverse transcriptase inhibitor, NRTI)
- **alafenamid tenofowiru**, lek przeciwwirusowy znany jako nukleotydowy inhibitor odwrotnej transkryptazy (ang. nucleotide reverse transcriptase inhibitor, NtRTI)

Lek Biktarvy jest pojedynczą tabletką stosowaną w leczeniu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności 1 (HIV-1) u osób dorosłych.

Lek Biktarvy zmniejsza ilość HIV w organizmie pacjenta. Poprawia to działanie układu odpornościowego i zmniejsza ryzyko rozwoju chorób związanych z zakażeniem HIV.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Biktarvy

Kiedy nie przyjmować leku Biktarvy

- **Jeśli pacjent ma uczulenie na biktegrawir, emtrycytabinę, alafenamid tenofowiru lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).**

- **Jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków:**
 - **ryfampicyna** stosowana w leczeniu niektórych zakażeń bakteryjnych, np. gruźlicy
 - **dziurawiec zwyczajny** (*Hypericum perforatum*), lek ziołowy stosowany w depresji i lęku lub produkty, które go zawierają.
- Jeśli którykolwiek z powyższych punktów dotyczy pacjenta, **nie powinien on przyjmować leku Biktarvy i powinien natychmiast powiadomić o tym lekarza.**

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Biktarvy należy omówić to z lekarzem:

- **jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności wątroby lub w przeszłości występowała choroba wątroby, w tym wirusowe zapalenie wątroby.** Pacjenci z chorobami wątroby, w tym z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, którzy przyjmują leki przeciwretrowirusowe, są narażeni na zwiększone ryzyko ciężkich i mogących zakończyć się śmiercią powikłań dotyczących wątroby. U pacjentów chorych na zapalenie wątroby typu B lekarz dokładnie rozważy najbardziej odpowiedni schemat leczenia.
- **Jeśli pacjent ma zapalenie wątroby typu B.** Zaburzenia czynności wątroby mogą się nasilić po przerwaniu przyjmowania leku Biktarvy.

→ Ważne jest, aby nie przerywać przyjmowania leku Biktarvy bez uprzedniej konsultacji z lekarzem, jeżeli pacjent ma zapalenie wątroby typu B. Więcej informacji, patrz punkt 3, *Nie przerywać przyjmowania leku Biktarvy.*
- **jeśli pacjent ma chorobę nerek lub jeśli w badaniach wykryto zaburzenia czynności nerek.** Lekarz może zlecić badania krwi w celu monitorowania czynności nerek w momencie rozpoczęcia i w trakcie leczenia lekiem Biktarvy.

Podczas przyjmowania leku Biktarvy

Po rozpoczęciu przyjmowania leku Biktarvy należy zwracać uwagę na:

- **Objawy stanu zapalnego lub zakażenia**
 - **Ból stawów, sztywność lub problemy dotyczące kości**
- **W przypadku zaobserwowania któregokolwiek z tych objawów należy niezwłocznie powiadomić lekarza.** Aby uzyskać więcej informacji, patrz punkt 4, *Możliwe działania niepożądane.*

Chociaż nie obserwowano zaburzeń czynności nerek podczas stosowania leku Biktarvy, jednak możliwe jest, że zaburzenia te mogą wystąpić u osób długotrwale przyjmujących lek Biktarvy (patrz *Ostrzeżenia i środki ostrożności*).

Pacjent nadal może przenosić HIV podczas stosowania tego leku, pomimo że skuteczna terapia przeciwretrowirusowa zmniejsza to ryzyko. Pacjent powinien omówić z lekarzem środki ostrożności konieczne w celu uniknięcia zakażenia innych osób. Ten lek nie doprowadzi do wyleczenia HIV. U osób przyjmujących lek Biktarvy wciąż mogą rozwijać się zakażenia lub inne choroby związane z zakażeniem HIV.

Dzieci i młodzież

Leku nie należy podawać dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Stosowanie leku Biktarvy u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat nie było dotychczas badane.

Lek Biktarvy a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Lek Biktarvy może wchodzić w interakcje z innymi lekami. W rezultacie może mieć to wpływ na ilość leku Biktarvy lub innych leków we krwi. Może to spowodować, że leki nie będą działały prawidłowo lub może to nasilić działania niepożądane. W niektórych przypadkach może być konieczne dostosowanie dawki przez lekarza lub sprawdzenie stężenia leków we krwi.

Leki, których w żadnym przypadku nie należy przyjmować z lekiem Biktarvy, to:

- **ryfampicyna** stosowana w leczeniu niektórych zakażeń bakteryjnych, np. gruźlicy
- **dziurawiec zwyczajny** (*Hypericum perforatum*), lek ziołowy stosowany w depresji i lęku lub produkty, które go zawierają.

→ Jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z tych leków, **nie może przyjmować leku Biktarvy i powinien niezwłocznie powiadomić o tym lekarza.**

Należy skonsultować się z lekarzem, jeśli pacjent przyjmuje:

- **leki stosowane w leczeniu zakażenia HIV i (lub) wirusowego zapalenia wątroby typu B**, zawierające:
 - dipiwoksyl adefowiru, atazanawir, biktegrawir, emtrycyabinę, lamiwudynę, alafenamid tenofowiru lub dizoproksyl tenofowiru
- **antybiotyki stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych**, zawierające:
 - azytromycynę, klarytromycynę, ryfabutynę lub ryfapentynę
- **leki przeciwdrgawkowe** stosowane w leczeniu padaczki, zawierające:
 - karbamazepinę, okskarbazepinę, fenobarbital lub fenytoinę
- **leki immunosupresyjne** stosowane w celu kontrolowania odpowiedzi układu odpornościowego organizmu po przeszczepie, zawierające cyklosporynę
- **leki stosowane w leczeniu wrzodów** zawierające sukralfat

→ **Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z tych leków.** Leczenia nie wolno przerywać bez skontaktowania się z lekarzem.

Należy poradzić się lekarza lub farmaceuty, jeżeli pacjent przyjmuje:

- **leki zubożniające sok żołądkowy**, stosowane w leczeniu wrzodów żołądka, zgagi lub choroby refluksowej, zawierające wodorotlenek glinu i (lub) magnezu
- **suplementy mineralne lub witaminy**, zawierające magnez lub żelazo.

→ **Należy poradzić się lekarza lub farmaceuty przed rozpoczęciem przyjmowania leku Biktarvy**, jeżeli pacjent przyjmuje którykolwiek z tych leków.

Leki zubożniające sok żołądkowy i suplementy magnezu: lek Biktarvy należy przyjmować co najmniej 2 godziny **przed** przyjęciem leków zubożniających sok żołądkowy lub suplementów zawierających glin i (lub) magnez lub równocześnie z pożywieniem co najmniej 2 godziny **po** ich przyjęciu.

Suplementy żelaza: lek Biktarvy należy przyjmować co najmniej 2 godziny **przed** przyjęciem suplementów żelaza lub można je przyjąć równocześnie z pożywieniem.

Ciąża i karmienie piersią

- Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.
- Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę, powinna o tym niezwłocznie powiadomić lekarza i zapytać o potencjalne korzyści i zagrożenia dla siebie i dziecka w związku z leczeniem przeciwretrowirusowym.

Jeśli pacjentka przyjmowała lek Biktarvy w czasie ciąży, lekarz może zlecić regularne badania krwi oraz inne badania diagnostyczne w celu obserwacji rozwoju dziecka. U dzieci, których matki przyjmowały w okresie ciąży nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTI), korzyść ze zmniejszenia możliwości zakażenia HIV przeważa ryzyko związane z wystąpieniem działań niepożądanych.

Podczas przyjmowania leku Biktarvy nie należy karmić piersią, ponieważ niektóre substancje czynne tego leku przenikają do mleka ludzkiego. Zaleca się, aby pacjentka nie karmiła piersią, aby uniknąć przeniesienia wirusa z mlekiem na dziecko. Jeżeli mimo to pacjentka chce karmić piersią, powinna najpierw porozmawiać z lekarzem.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Biktarvy może wywoływać zawroty głowy. Jeżeli podczas stosowania leku Biktarvy pacjent odczuwa zawroty głowy, nie należy prowadzić pojazdów ani posługiwać się żadnymi narzędziami i nie obsługiwać żadnych maszyn.

Lek Biktarvy zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Biktarvy

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka to:

Dorośli: jedna tabletkę przyjmowana raz na dobę z pożywieniem lub bez pożywienia.

Nie należy rozgryzać, kruszyć ani dzielić tabletki.

Opakowanie blistrowe leku Biktarvy na 30 dni zawiera 4 blistry po 7 tabletek i jeden blister zawierający 2 tabletki. Blistry zawierające 7 tabletek są oznaczone dniami tygodnia, aby ułatwić przyjmowanie leku w ciągu 30-dniowego okresu; można też wpisać odpowiednie dni tygodnia w pustych polach na blistrze zawierającym 2 tabletki.

Opakowanie zbiorcze przewidziane na 90 dni zawiera połączone razem trzy opakowania 30-dniowe.

→ **Należy poradzić się lekarza lub farmaceuty, jeżeli pacjent przyjmuje:**

- **leki zobojętniające sok żołądkowy**, stosowane w leczeniu wrzodów żołądka, zgagi lub choroby refluksowej, zawierające wodorotlenek glinu i (lub) magnezu
- **suplementy mineralne lub witaminy**, zawierające magnez lub żelazo.

→ **Więcej informacji** o tym, jak przyjmować te leki z lekiem Biktarvy, **patrz punkt 2**.

Jeśli pacjent jest dializowany, powinien przyjąć dobową dawkę leku Biktarvy po zakończeniu dializy.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Biktarvy

W przypadku przyjęcia dawki leku Biktarvy większej niż zalecana, może być zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych tego leku (patrz punkt 4, *Możliwe działania niepożądane*).

Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub izbą przyjęć najbliższego szpitala, aby uzyskać poradę. Należy zabrać ze sobą butelkę lub pudełko tekturowe z tabletkami, aby móc pokazać przyjęty lek.

Pominięcie przyjęcia leku Biktarvy

Ważne jest, aby nie pomijać żadnej dawki leku Biktarvy.

Jeżeli pominięto dawkę leku:

- **W przypadku przypomnienia sobie w ciągu 18 godzin** od normalnej pory przyjmowania leku Biktarvy, należy jak najszybciej przyjąć tabletkę. Następną dawkę przyjąć jak zwykle.
- **W przypadku przypomnienia sobie po 18 lub więcej godzinach** od normalnej pory przyjmowania leku Biktarvy, nie należy przyjmować dawki pominiętej. Należy odczekać i przyjąć następną dawkę o zwykłej porze.

Jeżeli przed upływem 1 godziny od przyjęcia leku Biktarvy **wystąpią wymioty**, należy przyjąć kolejną tabletkę. Jeżeli wymioty wystąpiły po upływie więcej niż 1 godziny od przyjęcia leku Biktarvy, nie należy przyjmować kolejnej tabletki aż do następnej tabletki według normalnego schematu.

Nie przerywać przyjmowania leku Biktarvy

Nie przerywać przyjmowania leku Biktarvy bez konsultacji z lekarzem. Przerwanie przyjmowania leku Biktarvy może mieć poważny wpływ na odpowiedź pacjenta na przyszłe leczenie. W przypadku przerwania przyjmowania leku Biktarvy z jakiegokolwiek przyczyny należy skonsultować się z lekarzem przed ponownym rozpoczęciem przyjmowania tabletek leku Biktarvy.

Gdy zapasy leku Biktarvy wyczerpują się, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Jest to bardzo ważne, ponieważ ilość wirusa może zacząć się zwiększać, jeśli przerwie się stosowanie leku nawet na krótki czas. Choroba może stać się wtedy bardziej oporna na leczenie.

Jest szczególnie ważne, aby **pacjenci równocześnie zakażeni HIV i wirusem zapalenia wątroby typu B** nie przerywali przyjmowania leku Biktarvy bez uprzedniego skonsultowania się z lekarzem. Przez kilka miesięcy od zaprzestania przyjmowania leku może być niezbędne przeprowadzanie badań krwi. U niektórych pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby lub marskością wątroby nie zaleca się przerywania przyjmowania leku, ponieważ może to prowadzić do zaostrzenia wirusowego zapalenia wątroby, co może zagrażać życiu.

→ **Należy natychmiast powiadomić lekarza** o wszelkich nowych lub nietypowych objawach zauważonych po przerwaniu leczenia, a zwłaszcza tych, które zazwyczaj są związane z zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Możliwe ciężkie działania niepożądane: natychmiast powiadomić lekarza

- **Objawy stanu zapalnego lub zakażenia.** U niektórych pacjentów w zaawansowanym stadium zakażenia HIV (AIDS), u których występowały zakażenia oportunistyczne (zakażenia występujące u osób z osłabionym układem odpornościowym), objawy przedmiotowe i podmiotowe stanu zapalnego spowodowanego wcześniejszymi zakażeniami mogą pojawić się wkrótce po rozpoczęciu leczenia przeciw HIV. Uważa się, że objawy te wynikają z poprawy zdolności organizmu do odpowiedzi odpornościowej, co umożliwia zwalczanie zakażeń, które mogły występować nie dając wyraźnych objawów.

- Po rozpoczęciu przyjmowania leków w celu leczenia zakażenia HIV mogą również wystąpić **zaburzenia autoimmunologiczne**, kiedy układ odpornościowy atakuje zdrowe tkanki organizmu. Mogą one wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia. Należy zwracać uwagę na wszelkie objawy zakażenia lub inne objawy, takie jak:
 - osłabienie mięśni,
 - osłabienie rozpoczynające się od dłoni i stóp i postępujące w kierunku tułowia,
 - kołatanie serca, drżenie lub nadpobudliwość.

→ **W razie zauważenia wyżej opisanych lub innych objawów zapalenia lub zakażenia należy niezwłocznie skonsultować się z lekarzem.**

Częste działania niepożądane

(mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób)

- depresja
- niezwykle sny
- ból głowy
- zawroty głowy
- biegunka
- nudności
- zmęczenie

Niezbyt częste działania niepożądane

(mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób)

- niedokrwistość
- wymioty
- ból brzucha
- problemy z trawieniem prowadzące do złego samopoczucia po posiłkach (niestrawność)
- wiatry (wzdęcia)
- obrzęk twarzy, warg, języka lub gardła (obrzęk naczynioruchowy)
- swędzenie (świąd)
- wysypka
- pokrzywka
- ból stawów
- myśli samobójcze i próby samobójcze (szczególnie u pacjentów z wcześniej występującą depresją lub chorobą psychiczną w wywiadzie)
- niepokój
- zaburzenia snu

Badania krwi mogą również wykazać:

- zwiększone stężenie substancji zwanej bilirubiną i (lub) kreatyniny w surowicy krwi

Rzadkie działania niepożądane

(mogą wystąpić u mniej niż 1 na 1 000 osób)

- Zespół Stevensa-Johnsona (SJS) to ciężki, zagrażający życiu stan chorobowy, który zazwyczaj zaczyna się od objawów przypominających grype. Kilka dni później pojawiają się inne objawy, w tym:
 - bolesne czerwone lub fioletowe plamy na skórze wyglądające jak oparzenia, i z których łuszczy się skóra
 - pęcherze na skórze, ustach, nosie i narządach płciowych
 - zaczerwienione, bolesne, łzawiące oczy

→ **Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z tych objawów, należy niezwłocznie przerwać stosowanie leku i niezwłocznie skonsultować się z lekarzem.**

→ **Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych, należy skonsultować się z lekarzem.**

Inne objawy, które mogą wystąpić w czasie leczenia HIV

Częstość występowania następujących działań niepożądanych jest nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

- **Choroby kości.** U niektórych pacjentów przyjmujących skojarzone leki przeciwretrowirusowe, takie jak lek Biktarvy, może rozwinąć się choroba kości nazywana *martwicą kości* (obumieranie tkanki kostnej spowodowane brakiem dopływu krwi do kości). Przyjmowanie tego rodzaju leku przez długi czas, przyjmowanie kortykosteroidów, picie alkoholu, bardzo osłabiony układ odpornościowy i nadwaga to niektóre z wielu czynników ryzyka rozwoju tej choroby. Objawy martwicy kości to:
 - sztywność stawów
 - ból stawów (zwłaszcza biodra, kolana lub barku)
 - trudności z poruszaniem

→ W przypadku zaobserwowania takich objawów należy skonsultować się z lekarzem.

W trakcie leczenia zakażenia HIV może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Jest to częściowo związane z poprawą stanu zdrowia oraz stylem życia, a w przypadku stężenia lipidów we krwi, czasami z samym stosowaniem leków przeciw HIV. Lekarz zleci badanie tych zmian.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Biktarvy

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i butelce lub blistrze po: „Termin ważności (EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Butelka

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą. Nie używać, jeżeli folia zabezpieczająca na butelce została naruszona lub usunięta.

Blister

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Nie stosować, jeśli folia zamykająca blister została naruszona lub przebita.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Biktarvy

Substancjami czynnymi leku są biktęgrawir, emtrycytabina i alafenamid tenofowiru. Każda tabletkę leku Biktarvy zawiera sól sodową biktęgrawiru, co odpowiada 50 mg biktęgrawiru, 200 mg emtrycytabiny oraz fumaran alafenamidu tenofowiru, co odpowiada 25 mg alafenamidu tenofowiru.

Pozostałe składniki to:

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna, kroskarmeloza sodowa, magnezu stearynian.

Otoczka

Alkohol poliwinylowy, tytanu dwutlenek (E171), makrogol, talk, żelaza tlenek czerwony (E172), żelaza tlenek czarny (E172).

Jak wygląda lek Biktarvy i co zawiera opakowanie

Tabletki powlekane leku Biktarvy mają postać fioletowo-brązowych powlekanych tabletek w kształcie kapsułki z wytłoczonym na jednej stronie oznakowaniem „GSI”, a na drugiej stronie liczbą „9883”.

Tabletki mogą być dostarczane w butelce lub w opakowaniu blistrowym. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Butelka

Lek Biktarvy dostępny jest w butelkach zawierających 30 tabletek oraz pudełkach zawierających 3 butelki po 30 tabletek. W każdej butelce znajduje się osuszający żel krzemionkowy, który musi być przechowywany w butelce w celu ochrony tabletek. Osuszający żel krzemionkowy znajduje się w osobnej saszetce lub pojemniku i nie należy go połykać.

Blister

Lek Biktarvy dostępny jest także w opakowaniach blistrowych zawierających 30 tabletek oraz w opakowaniach zbiorczych zawierających 3 pudełka po 30 tabletek. Każde opakowanie jednostkowe zawiera 4 blistry zawierające po 7 tabletek oraz 1 blister zawierający 2 tabletki.

Podmiot odpowiedzialny

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlandia

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.