

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg plėvele dengtos tabletės
Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra biktegraviro natrio druskos, kas atitinka 30 mg biktegraviro, 120 mg emtricitabino ir tenofoviro alafenamido fumarato, kas atitinka 15 mg tenofoviro alafenamido.

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra biktegraviro natrio druskos, kas atitinka 50 mg biktegraviro, 200 mg emtricitabino ir tenofoviro alafenamido fumarato, kas atitinka 25 mg tenofoviro alafenamido.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg plėvele dengtos tabletės

Rožinė kapsulės formos plėvele dengta tabletė, vienoje tabletės pusėje įspausta „BVY“, o kitoje pusėje – vagelė. Kiekvienos tabletės dydis – maždaug 14 mm × 6 mm. Vagelė skirta tik tabletei perlaužti, kad būtų lengviau nuryti, bet ne jai padalyti į lygias dozes.

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg plėvele dengtos tabletės

Violetišškai ruda kapsulės formos plėvele dengta tabletė, vienoje tabletės pusėje įspausta „GSI“, o kitoje pusėje – „9883“. Kiekvienos tabletės dydis – maždaug 15 mm × 8 mm.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Biktarvy skirtas žmogaus imunodeficito viruso-1 (ŽIV-1) infekcijai gydyti suaugusiesiems bei vaikams, ne jaunesniems kaip 2 metų ir sveriantiems ne mažiau kaip 14 kg, kai nėra ir nebuvo nustatyta viruso atsparumo integrazės inhibitorių klasei, emtricitabinui arba tenofovirui (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti gydytojas, turintis patirties gydant ŽIV infekciją.

Dozavimas

Vaikai, ne jaunesni kaip 2 metų ir sveriantys ne mažiau kaip 14 kg, bet mažiau kaip 25 kg
Viena 30 mg/120 mg/15 mg tabletė, vartojama vieną kartą per parą.

Suaugusieji ir vaikai, sveriantys ne mažiau kaip 25 kg
Viena 50 mg/200 mg/25 mg tabletė, vartojama vieną kartą per parą.

Praleistos dozės

Jeigu pacientas praleido Biktarvy dozę ir praėjo ne daugiau kaip 18 valandų nuo įprasto vartojimo laiko, praleistą Biktarvy dozę jis turi suvartoti kiek galima greičiau ir vartoti kitą dozę pagal įprastą vartojimo grafiką. Jeigu pacientas praleido Biktarvy dozę ir praėjo daugiau kaip 18 valandų, praleistos dozės vartoti negalima; reikia tiesiog vartoti kitą dozę pagal įprastą vartojimo grafiką.

Jeigu per 1 valandą nuo Biktarvy vartojimo pacientas vėmė, jis turi suvartoti dar vieną tabletę. Jeigu pacientas vėmė praėjus daugiau kaip 1 valandai nuo Biktarvy vartojimo, dar vienos Biktarvy dozės vartoti nereikia iki kitos dozės pagal įprastą vartojimo grafiką.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

65 metų ir vyresniems pacientams Biktarvy dozės koreguoti nereikia (žr. 4.8 ir 5.2 skyrius).

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kuriems yra lengvas (A klasės *Child-Pugh*) arba vidutinio sunkumo (B klasės *Child-Pugh*) kepenų funkcijos sutrikimas, Biktarvy dozės koreguoti nereikia. Biktarvy vartojimas pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasės *Child-Pugh*), netirtas, todėl šiems pacientams Biktarvy vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Sutrikusi inkstų funkcija

≥ 35 kg sveriantiems pacientams, kurių apskaičiuotasis kreatinino klirensas (KrKl) yra ≥ 30 ml/min., Biktarvy dozės koreguoti nereikia.

Suaugusiems pacientams, sergantiems galutinės stadijos inkstų liga (apskaičiuotasis kreatinino klirensas yra < 15 ml/min.), kuriems taikoma nuolatinė hemodializė, Biktarvy dozės koreguoti nereikia. Vis dėlto, šiems pacientams Biktarvy vartojimo apskritai reikia vengti ir vartoti tik tada, kai laukiama nauda laikoma viršijančia galimą riziką (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Hemodializės dienomis Biktarvy reikia vartoti po gydymo hemodialize.

Pacientams, kurių apskaičiuotasis kreatinino klirensas yra ≥ 15 ml/min. ir < 30 ml/min. arba < 15 ml/min. ir kuriems netaikoma nuolatinė hemodializė, negalima pradėti gydymo Biktarvy, nes šioms populiacijoms Biktarvy saugumas neištirtas (žr. 5.2 skyrių).

Duomenų, leidžiančių pateikti dozavimo rekomendacijas < 35 kg sveriantiems pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, ir jaunesniems kaip 18 metų vaikams, sergantiems galutinės stadijos inkstų liga, nėra.

Vaikų populiacija

Biktarvy saugumas ir veiksmingumas vaikams, jaunesniems kaip 2 metų arba sveriantiems mažiau kaip 14 kg, dar neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Biktarvy galima vartoti su maistu arba be jo (žr. 5.2 skyrių).

Dėl kartaus skonio plėvele dengtos tabletės nerekomenduojama kramtyti arba smulkinti. Pacientams, kurie negali nuryti visos tabletės, ją galima padalyti per pusę ir vieną po kitos išgerti abi tabletės puses, užtikrinant, kad būtų iš karto suvartota visa dozė.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliosioms medžiagoms arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Vartojimas kartu su rifampicinu ir paprastosiomis jonažolėmis (lot. *Hypericum perforatum*) (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pacientai, infekuoti kartu ŽIV ir hepatito B arba C virusu

Lėtiniu hepatitu B ar C sergantiems pacientams, kurie gydomi antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais, yra didesnė sunkių kepenų nepageidaujamų reakcijų, kurios gali būti mirtinos, pasireiškimo rizika.

Biktarvy saugumo ir veiksmingumo duomenys pacientams, kartu infekuotiems ŽIV-1 ir hepatito C virusu (HCV), riboti.

Biktarvy sudėtyje yra tenofoviro alafenamido, kuriam būdingas aktyvumas veikiant hepatito B virusą (HBV).

Nutraukus gydymą Biktarvy pacientams, kurie yra infekuoti ŽIV kartu su HBV, gali pasireikšti sunkių hepatito paūmėjimo atvejų. Mažiausiai kelis mėnesius po gydymo Biktarvy nutraukimo, ŽIV kartu su HBV infekuotus pacientus reikia atidžiai stebėti kliniškai ir pagal laboratorinių tyrimų rodiklius.

Kepenų liga

Biktarvy saugumas ir veiksmingumas pacientams, kuriems yra reikšmingų esminių kepenų funkcijos sutrikimų, neištirti.

Pacientams, kuriems jau yra kepenų funkcijos sutrikimų, tarp jų ir lėtinis aktyvus hepatitas, skiriant kombinuotą antiretrovirusinį gydymą (KARG), dažniau pasitaiko kepenų funkcijos sutrikimų, todėl jie turi būti stebimi pagal standartinę praktiką. Jeigu kepenų funkcija tokiems pacientams blogėja, reikia pagalvoti dėl laikino ar visiško gydymo nutraukimo.

Kūno masė ir metabolizmo rodmenys

Gydymo antiretrovirusiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su ligos kontroliavimu ir gyvenimo būdu. Buvo gauta įrodymų, kad kai kuriais atvejais lipidų pokyčiai yra su gydymu susijęs poveikis, bet kad kūno masės pokyčiai būtų susiję su tam tikru gydymu, tvirtų įrodymų nėra. Į nustatytas ŽIV gydymo gaires yra įtraukta nuoroda matuoti lipidų ir gliukozės koncentracijas kraujyje. Lipidų sutrikimus reikia gydyti, atsižvelgiant į klinikinę situaciją.

Mitochondrijų disfunkcija dėl preparato poveikio prieš gimimą

Nukleozidų / nukleotidų analogai gali įvairiu laipsniu paveikti mitochondrijų funkciją, šis poveikis ryškiausias būna vartojant stavudino, didanozino ir zidovudino. Kai kuriems ŽIV neužkrėstiems kūdikiams, paveiktiems nukleozidų analogais prieš gimimą ir / ar po jo, pasireiškė mitochondrijų disfunkcija; šie atvejai daugiausia buvo susiję su gydymo režimų, kurių sudėtyje yra zidovudino, taikymu. Svarbiausios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias gauta pranešimų, buvo hematologiniai (anemija, neutropenija) ir metaboliniai (hiperlaktatemija, hiperlipazemija) sutrikimai. Šie reiškiniai dažnai būdavo laikini. Retai gauta pranešimų apie vėlyvuosius neurologinius sutrikimus: padidėjusį raumenų tonusą, traukulius, elgesio sutrikimus. Kol kas nėra žinoma, ar tokie neurologiniai sutrikimai yra laikini, ar išlieka visam laikui. Į šiuos duomenis reikia atsižvelgti, tiriant kiekvieną vaiką, kuris iki gimimo buvo paveiktas nukleozidų / nukleotidų analogais ir kuriam nustatoma sunkių nežinomos etiologijos klinikinių reiškinių, ypač neurologinių sutrikimų. Dėl šių duomenų šalyje galiojančių nacionalinių rekomendacijų skirti antiretrovirusinių preparatų nėščioms moterims, kad būtų išvengta vaisiaus užkrėtimo ŽIV, keisti nereikia.

Imuninės reaktyvacijos sindromas

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra didelis imuninės sistemos deficitas, pradėjus KARG, gali išsivystyti uždegiminė reakcija į besimptomius arba likusius sąlyginai patogeniškus ligų sukėlėjus ir sukelti sunkias kliniškes būkles ar simptomų pablogėjimą. Paprastai tokios reakcijos stebėtos pirmosiomis KARG savaitėmis ar mėnesiais. Tarp jų gali būti citomegalovirusinis retinitas, generalizuotos ir (arba) židininės mikobakterinės infekcijos ir *Pneumocystis jirovecii* pneumonija. Reikia įvertinti bet kokius uždegimo simptomus ir, kai būtina, pradėti gydyti.

Esant imuninei reaktyvacijai, taip pat nustatyti autoimuniniai sutrikimai (pvz., Greivso liga ir autoimuninis hepatitas), tačiau nustatytas laikas iki ligos pradžios yra labiau kintamas ir šie reiškiniai gali pasireikšti praėjus daug mėnesių po gydymo.

Oportunistinės infekcijos

Pacientus reikia informuoti, kad Biktarvy ir joks kitas antiretrovirusinis vaistinis preparatas ŽIV infekcijos negydo ir kad jiems toliau gali vystytis oportunistinės infekcijos ar kitos ŽIV infekcijos komplikacijos. Todėl tokių pacientų klinikinę būklę turi atidžiai stebėti gydytojas, turintis patirties gydant pacientus, sergančius su ŽIV infekcija susijusiomis ligomis.

Osteonekrozė

Nepaisant to, kad osteonekrozės etiologijoje dalyvauja daug veiksnių (įskaitant kortikosteroidų, alkoholio vartojimą, sunkią imunosupresiją, didesnę kūno masės indeksą), ypač daug jos atvejų aprašyta pacientams, sergantiems toli pažengusia ŽIV liga, ir (arba) ilgai gydomiems KARG. Pacientams reiktų patarti kreiptis į gydytoją, jeigu jie patiria sąnarių gėlą ir skausmą, sąnarių sustingimą arba judesių pasunkėjimą.

Nefrotoksinis poveikis

Vaistinį preparatą pateikus į rinką, buvo pranešta apie inkstų funkcijos sutrikimo atvejus, įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą ir proksimalinę inkstų tubulopatiją, kurie nustatyti vartojant tenofoviro alafenamido sudėtyje turinčius vaistinius preparatus. Galimos nefrotoksinio poveikio, atsirandančio dėl ilgalaikės mažų tenofoviro dozių ekspozicijos vartojant tenofovirą alafenamidą, rizikos atmesti negalima (žr. 5.3 skyrių).

Rekomenduojama prieš gydymą Biktarvy arba jį pradėdant visiems pacientams įvertinti inkstų funkciją ir visiems pacientams ją stebėti gydymo metu pagal klinikinį poreikį. Tiems pacientams, kurių inkstų funkcija kliniškai reikšmingai susilpnėja arba išsivysto proksimalinės inkstų tubulopatijos požymių, reikia apsvarstyti galimybę nutraukti Biktarvy vartojimą.

Galutinės stadijos inkstų liga sergantys pacientai, kuriems taikoma nuolatinė hemodializė

Galutinės stadijos inkstų liga sergantiems suaugusiesiems (apskaičiuotasis $KrCl$ < 15 ml/min.), kuriems taikoma nuolatinė hemodializė, Biktarvy vartojimo apskritai reikia vengti, bet, jei laukiama nauda viršija galimą riziką, jį galima vartoti (žr. 4.2 skyrių). Atliekant tyrimą, kuriame dalyvavo ŽIV-1 infekuoti galutinės stadijos inkstų liga sergantys suaugusieji (apskaičiuotasis $KrCl$ < 15 ml/min.), kuriems taikoma nuolatinė hemodializė ir kuriems buvo skiriama emtricitabino / tenofoviro alafenamido kartu su elvitegraviru / kobicistatu, vartojant fiksuotų dozių derinius (E / K / F / TAF), veiksmingumas išliko 96 savaites, bet emtricitabino ekspozicija buvo reikšmingai didesnė negu pacientams, kurių inkstų funkcija normali. Be to, veiksmingumas išliko tęstinėje tyrimo fazėje, kurioje 10 pacientų gydymas 48 savaitėms buvo pakeistas į gydymą Biktarvy. Nors papildomų nepageidaujamų reakcijų nenustatyta, padidėjusios emtricitabino ekspozicijos pasekmės lieka neaiškios (žr. 4.8 ir 5.2 skyrius).

Vartojimas kartu su kitais vaistiniais preparatais ar papildais

Biktarvy negalima skirti nevalgius vienu metu su antacidiniais vaistiniais preparatais, geriamaisiais vaistiniais preparatais ar papildais, kurių sudėtyje yra magnio, aliuminio arba geležies. Biktarvy reikia skirti ne vėliau kaip 2 valandas prieš antacidinių vaistinių preparatų, geriamųjų vaistinių preparatų ar papildų, kurių sudėtyje yra magnio ir (arba) aliuminio, vartojimą arba su maistu 2 valandas po to. Biktarvy reikia vartoti ne vėliau kaip 2 valandas prieš geležies papildų vartojimą arba bet kuriuo metu vartoti kartu su maistu (žr. 4.5 skyrių).

Nėščioms pacientėms, vartojant kartu su antacidiniais vaistiniais preparatais, geriamaisiais vaistiniais preparatais ar papildais, kurių sudėtyje yra polivalentinių katijonų, rekomenduojama koreguoti dozavimą (žr. 4.5 skyrių).

Kai kurie vaistiniai preparatai, kurių nerekomenduojama vartoti kartu su Biktarvy: atazanaviras, karbamazepinas, ciklosporinas (vartojamas į veną arba per burną), okskarbazepinas, fenobarbitalis, fenitoinas, rifabutinas, rifapentinas arba sukralfatas.

Biktarvy negalima vartoti kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais.

Vaikų populiacija

Pacientams nuo 3 iki < 12 metų, 48 savaites vartojusiems tenofoviro alafenamido sudėtyje turinčių vaistinių preparatų, buvo nustatytas stuburo bei viso kūno, išskyrus galvą (angl. *total-body-less-head*, TBLH), kaulų mineralinio tankio (KMT) sumažėjimas ($\geq 4\%$) (žr. 4.8 skyrių). Ilgalaikė KMT pokyčių įtaka augantiems kaulams, įskaitant kaulų lūžių riziką, yra neaiški. Sprendžiant dėl tinkamo stebėjimo gydymo metu, rekomenduojama taikyti daugiadisciplininį požiūrį.

Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

Biktarvy negalima vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra tenofoviro alafenamido, tenofoviro dizoproksilio, lamivudino arba adefoviro dipivoksilio, vartojamų HBV infekcijai gydyti.

Biktegraviras

Biktegraviras yra CYP3A ir UGT1A1 substratas. Biktegravirą skiriant kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra stiprūs ir CYP3A, ir UGT1A1 induktoriai (pvz., rifampicinu arba jonažolių [*Hypericum perforatum*] preparatais), gali reikšmingai sumažėti biktegraviro koncentracija plazmoje, todėl gali išnykti gydomasis Biktarvy poveikis ir išsivystyti atsparumas, tad šių vaistinių preparatų skirti kartu draudžiama (žr. 4.3 skyrių). Biktegravirą skiriant kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra stiprūs ir CYP3A, ir UGT1A1 inhibitoriai (pvz., atazanaviru), gali reikšmingai padidėti biktegraviro koncentracija plazmoje, tad šiuos vaistinius preparatus skirti kartu nerekomenduojama.

Biktegraviras yra ir P-gp, ir BCRP substratas. Šios savybės klinikinė reikšmė nenustatyta, todėl biktegravirą skirti kartu su vaistiniais preparatais, kurie slopina P-gp ir (arba) BCRP (pvz., makrolidais, ciklosporinu, verapamilium, dronedaronu, glekapreviru su pibrentasviru), reikia atsargiai (dar žr. lentelę toliau).

Biktegraviras *in vitro* slopina organinių katijonų nešiklį 2 (angl. *organic cation transporter 2*, OCT2) ir daugelio vaistų ir toksinų išnešiklį 1 (*multidrug and toxin extrusion transporter 1*, MATE1).

Biktarvy skiriant kartu su OCT2 ir MATE1 substratu metforminu, metformino ekspozicija kliniškai reikšmingai nepadidėjo. Biktarvy galima skirti kartu su OCT2 ir MATE1 substratais.

Biktegraviras nėra CYP inhibitorius arba induktorius *in vivo*.

Emtricitabinas

In vitro ir klinikiniai farmakokinetinės vaistų sąveikos tyrimai parodė, kad CYP sąlygojamos emtricitabino sąveikos su kitais vaistiniais preparatais galimybė yra maža. Emtricitabino vartojimas kartu su vaistiniais preparatais, kurie šalinami aktyviai sekretuojant inkstų kanalėliuose, gali padidinti emtricitabino ir (arba) kartu vartojamo vaistinio preparato koncentraciją. Vaistiniai preparatai, kurie silpnina inkstų funkciją, gali padidinti emtricitabino koncentraciją.

Tenofoviras alafenamidas

Tenofovirą alafenamidą perneša P glikoproteinas (P-gp) ir krūties vėžio atsparumo baltymas (angl. *breast cancer resistance protein*) BCRP. Biktarvy skiriant kartu su vaistiniais preparatais, kurie stipriai veikia P-gp ir BCRP aktyvumą, gali sukelti tenofoviro alafenamido absorbcijos pokyčius. Tikėtina, kad vaistiniai preparatai, kurie skatina P-gp aktyvumą (pvz., rifabutinas, karbamazepinas, fenobarbitalis), mažina tenofoviro alafenamido absorbciją, dėl to sumažėja tenofoviro alafenamido koncentracija plazmoje ir gali išnykti gydomasis Biktarvy poveikis bei išsivystyti atsparumas. Biktarvy vartojant kartu su kitais vaistiniais preparatais, slopinančiais P-gp ir BCRP, gali padidėti tenofoviro alafenamido absorbcija ir koncentracija plazmoje.

Tenofoviras alafenamidas nėra CYP3A inhibitorius arba induktorius *in vivo*.

Kita sąveika

Biktarvy arba atskirų jo sudėtinių medžiagų sąveika su kartu vartojamais vaistiniais preparatais pateikta 1 lentelėje toliau (padidėjimas žymimas „↑“, sumažėjimas – „↓“, pokyčio nebuvimas – „↔“; pokyčio nebuvimo diapazonas – nuo 70 % iki 143 %).

1 lentelė. Biktarvy arba atskiros (-ų) jo sudėtinės (-ių) medžiagos (-ų) sąveika su kitais vaistiniais preparatais

Vaistinis preparatas pagal terapines grupes / galimas veikimo mechanizmas	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms. AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Biktarvy
AUGALINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Jonažolės (lot. <i>Hypericum perforatum</i>) (CYP3A, UGT1A1 ir P-gp sužadinimas)	Sąveikos tyrimų neatlikta nė su viena Biktarvy sudėtine medžiaga. Vartojant kartu gali sumažėti biktegraviro ir tenofoviro alafenamido koncentracijos plazmoje.	Vartoti kartu su jonažolėmis draudžiama dėl jonažolių poveikio Biktarvy veikliajai medžiagai biktegravirui.
ANTIINFЕКCINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Antimikobakteriniai vaistiniai preparatai		
Rifampicinas (600 mg vieną kartą per parą), biktegraviras ¹ (CYP3A, UGT1A1 ir P-gp sužadinimas)	Biktegraviras: AUC: ↓ 75 % C _{max} : ↓ 28 % Tenofoviro alafenamido sąveikos tyrimų neatlikta. Vartojant rifampiciną kartu, gali sumažėti tenofoviro alafenamido koncentracija plazmoje.	Skirti kartu draudžiama dėl rifampicino poveikio Biktarvy veikliajai medžiagai biktegravirui.

Vaistinis preparatas pagal terapines grupes / galimas veikimo mechanizmas	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms. AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Biktarvy
Rifabutinas (300 mg vieną kartą per parą), biktgraviras ¹ (CYP3A ir P-gp sužadinimas)	Biktgraviras: AUC: ↓ 38 % C _{min} : ↓ 56 % C _{max} : ↓ 20 % Tenofoviro alafenamido sąveikos tyrimų neatlikta. Vartojant rifabutiną kartu, gali sumažėti tenofoviro alafenamido koncentracija plazmoje.	Kartu vartoti nerekomenduojama dėl tikėtino tenofoviro alafenamido koncentracijos sumažėjimo.
Rifapentinas (CYP3A ir P-gp sužadinimas)	Sąveikos tyrimų neatlikta nė su viena Biktarvy sudėtine medžiaga. Vartojant kartu su rifapentinu, gali sumažėti biktgraviro ir tenofoviro alafenamido koncentracija plazmoje.	Vartoti kartu nerekomenduojama.
Antivirusiniai vaistiniai preparatai nuo ŽIV-1		
Atazanaviras (300 mg vieną kartą per parą), kobicistatas (150 mg vieną kartą per parą), biktgraviras ¹ (CYP3A, UGT1A1 ir P-gp / BCRP slopinimas)	Biktgraviras: AUC: ↑ 306 % C _{max} : ↔	Vartoti kartu nerekomenduojama.
Atazanaviras(400 mg kartą per parą), biktgraviras ¹ (CYP3A ir UGT1A1 slopinimas)	Biktgraviras: AUC: ↑ 315 % C _{max} : ↔	
Antivirusiniai vaistiniai preparatai nuo hepatito C viruso		
Ledipasviras / sofosbuviras (90 mg / 400 mg vieną kartą per parą), biktgraviras / emtricitabinas / tenofoviras alafenamidas ²	Biktgraviras: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Emtricitabinas: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofoviras alafenamidas: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Ledipasviras: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Sofosbuviras: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Sofosbuviro metabolitas GS-331007: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Vartojant kartu dozės koreguoti nereikia.

Vaistinis preparatas pagal terapines grupes / galimas veikimo mechanizmas	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms. AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Biktarvy
Sofosbuviras / velpatasviras / voksilapreviras (400/100/100 + 100 mg³ vieną kartą per parą), biktgraviras / emtricitabinas / tenofoviras alafenamidas (P-gp / BCRP slopinimas)	Biktgraviras: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Emtricitabinas: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Tenofoviras alafenamidas: AUC: ↑ 57 % C_{max}: ↑ 28 % Sofosbuviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Sofosbuviro metabolitas GS-331007: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Velpatasviras: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Voksilapreviras: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	Vartojant kartu dozės koreguoti nereikia.
Priešgrybeliniai vaistiniai preparatai		
Vorikonazolas (300 mg du kartus per parą), biktgraviras¹ (CYP3A slopinimas)	Biktgraviras: AUC: ↑ 61 % C_{max}: ↔	Vartojant kartu dozės koreguoti nereikia.
Itrakonazolas Pozakonazolas (P-gp / BCRP slopinimas)	Sąveikos tyrimų neatlikta nė su viena Biktarvy sudėtine medžiaga. Vartojant itrakonazolą arba pozakonazolą kartu, gali padidėti biktgraviro koncentracija plazmoje.	
Makrolidai		
Azitromicinas Klaritromicinas (P-gp slopinimas)	Sąveika netirta. Vartojant azitromiciną arba klaritromiciną kartu, gali padidėti biktgraviro koncentracija plazmoje.	Dėl galimo šių vaistinių preparatų poveikio Biktarvy veikliajai medžiagai biktgravirui skirti kartu rekomenduojama atsargiai.

Vaistinis preparatas pagal terapines grupes / galimas veikimo mechanizmas	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms. AUC, C_{max}, C_{min} vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Biktarvy
VAISTINIAI PREPARATAI NUO TRAUKULIŲ		
Karbamazepinas (dozė titruojama nuo po 100 mg iki po 300 mg du kartus per parą), emtricitabinas / tenofoviras alafenamidas ⁴ (CYP3A, UGT1A1 ir P-gp sužadinimas)	Tenofoviras alafenamidas: AUC: ↓ 54 % C _{max} : ↓ 57 % Biktegraviro sąveikos tyrimų neatlikta. Vartojant karbamazepiną kartu, gali sumažėti biktegraviro koncentracija plazmoje.	Vartoti kartu nerekomenduojama.
Okskarbazepinas Fenobarbitalis Fenitoinas (CYP3A, UGT1A1 ir P-gp sužadinimas)	Sąveikos tyrimų neatlikta nė su viena Biktarvy sudėtine medžiaga. Vartojant okskarbazepiną, fenobarbitalį arba fenitoiną kartu, gali sumažėti biktegraviro ir tenofovro alafenamido koncentracija plazmoje.	Vartoti kartu nerekomenduojama.
ANTACIDINIAI VAISTINIAI PREPARATAI, PAPILDAI IR BUFERINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Antacidinių vaistinių preparatų suspensija, kurios sudėtyje yra magnio / aliuminio (20 ml vienkartinė dozė ⁵), biktegraviras (Chelacija daugiavalenčiais katijonais)	Biktegraviras (antacidinių vaistinių preparatų suspensija 2 valandas prieš vartojimą, nevalgius): AUC: ↓ 52 % C _{max} : ↓ 58 % Biktegraviras (antacidinių vaistinių preparatų suspensija 2 valandas po vartojimo, nevalgius): AUC: ↔ C _{max} : ↔ Biktegraviras (vartojimas vienu metu, nevalgius): AUC: ↓ 79 % C _{max} : ↓ 80 % Biktegraviras (vartojimas vienu metu, su maistu): AUC: ↓ 47 % C _{max} : ↓ 49 %	<i>Nenėščioms pacientėms</i> Biktarvy negalima vartoti vienu metu su antacidiniais vaistiniais preparatais arba papildais, kurių sudėtyje yra magnio ir (arba) aliuminio, dėl tikėtino stipraus biktegraviro ekspozicijos sumažėjimo (žr. 4.4 skyrių). Biktarvy reikia skirti ne vėliau kaip 2 valandas prieš antacidinių vaistinių preparatų arba papildų, kurių sudėtyje yra magnio ir (arba) aliuminio, vartojimą arba su maistu 2 valandas po to. <i>Nėščioms pacientėms</i> Biktarvy reikia skirti ne vėliau kaip 2 valandas prieš arba 6 valandas po antacidinių vaistinių preparatų ar papildų, kurių sudėtyje yra aliuminio ir (arba) magnio, vartojimo, neatsižvelgiant į maistą.

Vaistinis preparatas pagal terapines grupes / galimas veikimo mechanizmas	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms. AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Biktarvy
Geležies fumaratas (324 mg vienkartinė dozė), biktgraviras (Chelacija daugiavalenčiais katijonais)	Biktgraviras (vartojimas vienu metu, nevalgius): AUC: ↓ 63 % C _{max} : ↓ 71 % Biktgraviras (vartojimas vienu metu, su maistu): AUC: ↔ C _{max} : ↓ 25 %	<i>Nenėščioms pacientėms</i> Biktarvy reikia skirti ne vėliau kaip 2 valandas prieš vartojant geriamuosius vaistinius preparatus arba papildus, kurių sudėtyje yra geležies, arba vartoti kartu su maistu bet kuriuo metu. <i>Nėščioms pacientėms</i> Biktarvy reikia skirti ne vėliau kaip 2 valandas prieš arba 6 valandas po geriamųjų vaistinių preparatų ar papildų, kurių sudėtyje yra geležies, vartojimo. Arba Biktarvy ir geriamuosius vaistinius preparatus ar papildus, kurių sudėtyje yra geležies, galima vartoti kartu su maistu bet kuriuo metu.
Kalcio karbonatas (1 200 mg vienkartinė dozė), biktgraviras (Chelacija daugiavalenčiais katijonais)	Biktgraviras (vartojimas vienu metu, nevalgius): AUC: ↓ 33 % C _{max} : ↓ 42 % Biktgraviras (vartojimas vienu metu, su maistu): AUC: ↔ C _{max} : ↔	<i>Nenėščioms pacientėms</i> Biktarvy ir geriamuosius vaistinius preparatus arba papildus, kurių sudėtyje yra kalcio, galima vartoti kartu, neatsižvelgiant į valgymą. <i>Nėščioms pacientėms</i> Biktarvy reikia skirti ne vėliau kaip 2 valandas prieš arba 6 valandas po geriamųjų vaistinių preparatų ar papildų, kurių sudėtyje yra kalcio, vartojimo. Arba Biktarvy ir geriamuosius vaistinius preparatus ar papildus, kurių sudėtyje yra kalcio, galima vartoti kartu su maistu bet kuriuo metu.
Sukralfatas (Chelacija daugiavalenčiais katijonais)	Sąveikos tyrimų neatlikta nė su viena Biktarvy sudėtine medžiaga. Vartojant kartu gali sumažėti biktgraviro koncentracija plazmoje.	Vartoti kartu nerekomenduojama.
ANTIDEPRESANTAI		
Sertralinas (50 mg vienkartinė dozė), tenofoviras alafenamidas ⁶	Tenofoviras alafenamidas: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Sertralinas: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Biktgraviro sąveikos su emtricitabinu nesitikima.	Vartojant kartu dozės koreguoti nereikia.

Vaistinis preparatas pagal terapines grupes / galimas veikimo mechanizmas	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms. AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Biktarvy
IMUNOSUPRESANTAI		
Ciklosporinas (vartojamas į veną arba per burną) (P-gp slopinimas)	Sąveikos tyrimų neatlikta nė su viena Biktarvy sudėtine medžiaga. Tikėtina, kad vartojant kartu su ciklosporinu (vartojamu į veną arba per burną) padidėja biktgraviro ir tenofoviro alafenamido koncentracija plazmoje.	Vartoti kartu su ciklosporinu (vartojamu į veną arba per burną) nerekomenduojama. Jeigu reikia skirti tokį derinį, rekomenduojama stebėti klinikinius ir biologinius parametrus (ypač inkstų funkciją).
GERIAMIEJI VAISTINIAI PREPARATAI NUO CUKRINIO DIABETO		
Metforminas (500 mg du kartus per parą), biktgraviras / emtricitabinas / tenofoviras alafenamidas (OCT2 / MATE1 slopinimas)	Metforminas: AUC: ↑ 39 % C _{min} : ↑ 36 % C _{max} : ↔	Pacientams, kurių inkstų funkcija normali, skiriant kartu dozės koreguoti nereikia. Reikia apsvarstyti pacientų, kurių inkstų funkcija vidutiniškai sutrikusi, atidus stebėjimo galimybę pradedant biktgraviro vartojimą kartu su metforminu, nes tokiems pacientams padidėja pieno rūgšties acidozės rizika. Jeigu reikia, apsvarstykite metformino dozės koregavimo galimybę.
GERIAMIEJI KONTRACEPTIKAI		
Norgestimatas (0,180/0,215/0,250 mg vieną kartą per parą) / etinilestradiolis (0,025 mg vieną kartą per parą), biktgraviras ¹	Norelgestrominas: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Vartojant kartu dozės koreguoti nereikia.
Norgestimatas (0,180/0,215/0,250 mg vieną kartą per parą) / etinilestradiolis (0,025 mg vieną kartą per parą), emtricitabinas / tenofoviras alafenamidas ⁴	Norgestrelis: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Etinilestradiolis: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
RAMINAMIEJI / MIGDOMIEJI VAISTINIAI PREPARATAI		
Midazolamas (2 mg, per burną vartojamas sirupas, vienkartinė dozė), biktgraviras / emtricitabinas / tenofoviras alafenamidas	Midazolamas: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Vartojant kartu dozės koreguoti nereikia.

1 Šis tyrimas atliktas su vienkartinę 75 mg biktgraviro doze.

2 Šis tyrimas atliktas su biktgraviru / emtricitabinu / tenofoviro alafenamidu, vartojant 75/200/25 mg vieną kartą per parą.

3 Tyrimas atliktas skiriant papildomą 100 mg voksilapreviro dozę, kad būtų pasiektos voksilapreviro ekspozicijos, kurios tikėtinos HCV infekuotiems pacientams.

4 Šis tyrimas atliktas su emtricitabinu / tenofoviro alafenamidu, vartojant 200/25 mg vieną kartą per parą.

5 Didžiausio stiprumo antacidinio vaistinio preparato sudėtyje buvo 80 mg aliuminio hidroksido, 80 mg magnio hidroksido ir 8 mg simetikono viename ml.

6 Šis tyrimas atliktas su elvitegraviru / kobicistatu / emtricitabinu / tenofoviro alafenamidu, vartojant 150/150/200/10 mg vieną kartą per parą.

Remiantis su Biktarvy ar jo sudėtinėmis medžiagomis atliktais vaistinių preparatų sąveikos tyrimais, kliniškai reikšminga vaistinių preparatų sąveika nėra tikėtina vartojant Biktarvy kartu su šiais vaistiniais preparatais: amlodipinu, atorvastatinu, buprenorfinu, drospirenonu, famcikloviru, famotidinu, flutikazonu, metadonu, naloksonu, norbuprenorfinu, omeprazolu arba rozuvastatinu.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Daug nėščių moterų tyrimų duomenų (daugiau nei apie 1000 nėštumų baigčių) nerodo su emtricitabinu arba tenofoviru alafenamidu susijusio poveikio įgimtoms formavimosi ydoms ar toksinio poveikio vaisiui (ar) naujagimiui. Vidutinis kiekis nėščių moterų tyrimų duomenų (apie 300–1000 nėštumų baigčių) nerodo su biktegraviru susijusio poveikio įgimtoms formavimosi ydoms ar toksinio poveikio vaisiui (ar) naujagimiui.

Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo emtricitabino toksinio poveikio vaisingumo rodikliams, vaikingumo eigai, vaisiaus vystymuisi, atsivedimui ar atsivestų jauniklių vystymuisi neparodė. Su gyvūnais atlikti biktegraviro ir tenofovro alafenamido, duodamų atskirai, tyrimai kenksmingo toksinio poveikio vaisingumui, vaikingumui ar vaisiaus vystymuisi neparodė (žr. 5.3 skyrių).

Atliekant tyrimą su Biktarvy vartojančiomis nėščiosiomis nustatyta, kad biktegraviro, emtricitabino ir tenofovro alafenamido ekspozicijos nėštumo metu buvo mažesnės (žr. 5.2 skyrių).

Todėl Biktarvy nėštumo metu vartoti galima, jei galima nauda pateisina galimą pavojų vaisiui. Be to, reikia dar atidžiau stebėti viruso kiekį, laikantis nustatytų gydymo gairių.

Žindymas

Nežinoma, ar biktegraviras arba tenofoviras alafenamidas išsiskiria į motinos pieną. Emtricitabinas išsiskiria į gydomų moterų pieną. Tyrimuose su gyvūnais biktegraviro aptikta žiurkių žindučių plazmoje, greičiausiai dėl biktegraviro buvimo piene, tačiau poveikio žindučiams nenustatyta. Tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad tenofoviras išsiskiria į pieną.

Nėra pakankamai duomenų apie visų Biktarvy sudėtinių medžiagų poveikį naujagimiams / kūdikiams, todėl Biktarvy nevartotinas žindymo metu.

Siekiant išvengti ŽIV perdavimo kūdikiui, ŽIV infekuotoms moterims rekomenduojama nežindyti savo kūdikių.

Vaisingumas

Duomenų apie Biktarvy poveikį žmonių vaisingumui nėra. Tyrimai su gyvūnais biktegraviro, emtricitabino arba tenofovro alafenamido poveikio poravimuisi arba vaisingumui nerodo (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Biktarvy gali silpnai veikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Pacientus reikia informuoti, kad gydant Biktarvy sudėtinėmis medžiagomis pranešta apie svaigulio atvejus (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Klinikinių tyrimų metu, kuriuose anksčiau negydyti pacientai vartojo Biktarvy, dvigubai koduotoje fazėje (144 savaitė) dažniausiai pranešta apie nepageidaujamas reakcijas galvos skausmą (5 %), viduriavimą (5 %) ir pykinimą (4 %).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Nepageidaujamų reakcijų įvertinimas paremtas saugumo duomenimis, gautais iš visų 2-osios ir 3-iosios Biktarvy fazių tyrimų ir poregistracinio laikotarpio patirties. Nepageidaujamų reakcijų 2 lentelėje išvardytos pagal organų sistemų klases ir dažnį. Dažnis apibūdinamas taip: dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$) ir retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$).

2 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje¹

Dažnis	Nepageidaujamas reiškinys
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>	
Nedažnas:	anemija ²
<i>Psichikos sutrikimai</i>	
Dažnas:	depresija, nenormalūs sapnai
Nedažnas:	mintys apie savižudybę, bandymai nusižudyti (ypač pacientams, kuriems jau buvo nustatyta depresija arba psichikos liga), nerimas, miego sutrikimai
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	
Dažnas:	galvos skausmas, svaigulys
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	
Dažnas:	viduriavimas, pykinimas
Nedažnas:	vėmimas, pilvo skausmas, dispepsija, dujų susikaupimas žarnyne
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</i>	
Nedažnas:	hiperbilirubinemija
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>	
Nedažnas:	angioneurozinė edema ^{3,4} , išbėrimas, niežėjimas, dilgėlinė ⁴
Retas:	Stivenso-Džonsono (<i>Stevens-Johnson</i>) sindromas ⁵
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>	
Nedažnas:	artralgija
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	
Dažnas:	nuovargis

- 1 Visos nepageidaujamos reakcijos, išskyrus angioneurozinę edemą, anemiją, dilgėlinę ir Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromą (žr. 2-5 išnašas), nustatytos Biktarvy klinikiniais tyrimais. Dažniai nustatyti Biktarvy 3-iosios fazės klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo anksčiau negydyti pacientai (GS-US-380-1489 ir GS-US-380-1490), dvigubai koduotoje fazėje (144 savaitė).
- 2 Šios nepageidaujamos reakcijos nepastebėta vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra emtricitabino + tenofoviro alafenamido, klinikiniuose tyrimuose, bet nustatyta emtricitabino klinikinių tyrimų metu ar remiantis poregistracinio stebėjimo duomenimis, vartojant su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais.
- 3 Ši nepageidaujama reakcija nustatyta preparatų, kurių sudėtyje yra emtricitabino, poregistracinio stebėjimo metu.
- 4 Ši nepageidaujama reakcija nustatyta preparatų, kurių sudėtyje yra tenofoviro alafenamido, poregistracinio stebėjimo metu.
- 5 Ši nepageidaujama reakcija nustatyta Biktarvy poregistracinio stebėjimo metu. Dažnis buvo apskaičiuotas taikant 3/X, kur X yra suminis Biktarvy klinikinių tyrimų metu vartojusių tiriamųjų skaičius (N = 3963).

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Metabolizmo rodmenys

Gydymo antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje (žr. 4.4 skyrių).

Imuninės reaktyvacijos sindromas

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra didelis imuninės sistemos nepakankamumas, pradėjus KARG, gali išsivystyti uždegiminė reakcija į besimptomės arba likusias infekcijas. Esant imuninei reaktyvacijai, taip pat nustatyti autoimuniniai sutrikimai (pvz., Greivso liga ir autoimuninis hepatitas), tačiau nustatytas laikas iki ligos pradžios yra labiau kintamas ir šie reiškiniai gali pasireikšti praėjus daug mėnesių po gydymo (žr. 4.4 skyrių).

Osteonekrozė

Yra duomenų apie osteonekrozės atvejus, ypač pacientams, kuriems yra gerai žinomų rizikos veiksnių, toli pažengusi ŽIV liga arba ilgai taikomas KARG. Osteonekrozės atvejų dažnis nežinomas (žr. 4.4 skyrių).

Kreatinino koncentracijos serume pokyčiai

Nustatyta, kad biktėgraviras didina kreatinino koncentraciją serume dėl kreatinino sekrecijos inkstų kanalėliuose slopinimo, tačiau šie pokyčiai nelaikomi kliniškai svarbiais, nes dėl jų inkstų glomerulų filtracijos greitis nepakinta. Kreatinino koncentracija serume padidėjo 4-ąją gydymo savaitę ir iki 144-osios savaitės išliko stabilus. GS-US-380-1489 ir GS-US-380-1490 tyrimų metu grupėse, kuriuose vartotas Biktarvy, abakaviras / dolutėgraviras / lamivudinas ir dolutėgraviras + emtricitabinas / tenofoviras alafenamidas, kreatinino koncentracijos serume padidėjimo nuo pradinio vertinimo iki 144-osios savaitės mediana (Q1; Q3) atitinkamai buvo 0,11 (0,03; 0,19) mg/dl (9,7 [2,7; 16,8] μ mol/l); 0,11 (0,04; 0,19) mg/dl (9,7 [3,5; 16,8] μ mol/l) ir 0,12 (0,06; 0,21) mg/dl (10,6 [5,3; 18,6] μ mol/l). Dėl nepageidaujamų reakcijų inkstams Biktarvy vartojimas pacientams klinikiniuose tyrimuose iki 144-osios savaitės nutrauktas nebuvo.

Bilirubino koncentracijos pokyčiai

Bendrasis bilirubino koncentracijos padidėjimas 144-ąją savaitę GS-US-380-1489 ir GS-US-380-1490 tyrimuose nustatytas 17 % anksčiau negydytų pacientų, vartojusių Biktarvy. Padidėjimas daugiausiai buvo 1-ojo laipsnio (12 %) ir 2-ojo laipsnio (4 %) (nuo $\geq 1,0$ iki $2,5 \times$ viršutinė normos riba [VNR]) ir nebuvo susijęs su nepageidaujamomis kepenų reakcijomis ar kitais kepenų laboratorinių rodiklių nukrypimais. Penkiems Biktarvy vartojusiems pacientams (1 %) bilirubino koncentracijos padidėjimas buvo 3-iojo laipsnio, tačiau manoma, kad tai nebuvo susiję su tiriamuoju vaistiniu preparatu. Dėl nepageidaujamų reakcijų kepenims Biktarvy vartojimas klinikiniuose tyrimuose iki 144-osios savaitės nutrauktas nebuvo.

Vaikų populiacija

Atviro klinikinio tyrimo (GS-US-380-1474) metu Biktarvy saugumas buvo vertinamas 50 ŽIV-1 infekuotų paauglių, kurių amžius nuo 12 iki < 18 metų ir svoris ≥ 35 kg, juos stebint iki 96-osios savaitės (48 savaites truko pagrindinė tyrimo fazė ir 48 savaites – tęstinis tyrimas), 50 vaikų, kurių amžius nuo 6 iki < 12 metų ir svoris ≥ 25 kg, juos stebint iki 96-osios savaitės (48 savaites truko pagrindinė tyrimo fazė ir 48 savaites – tęstinis tyrimas), ir 22 vaikams, kurių amžius ≥ 2 metai ir svoris nuo ≥ 14 iki < 25 kg, juos stebint iki 24-osios savaitės. Šio tyrimo metu 2 metų ir vyresniems ŽIV-1 infekuotiems tiriamiesiems vaikams nebuvo nustatyta jokių naujų nepageidaujamų reakcijų, kitokių negu ŽIV-1 infekuotiems suaugusiems tiriamiesiems. Kaulų mineralinio tankio duomenys šio tyrimo metu nebuvo renkami. Kitų tenofoviro alafenamido sudėtyje turinčių vaistinių preparatų vartojusiems vaikams po 48 gydymo savaitę pastebėtas $\geq 4\%$ stuburo ir TBLH KMT sumažėjimas (žr. 4.4 skyrių).

Kitos ypatingos pacientų populiacijos

Pacientai, infekuoti kartu hepatito B virusu

16 ŽIV ir HBV kartu infekuotų Biktarvy vartojusių suaugusiųjų (8 suaugusiųjų, kurių ŽIV ir HBV infekcija anksčiau negydyta, GS-US-380-1490 tyrime bei 8 suaugusiųjų, kurių ŽIV ir HBV infekcija nuslopinta, GS-US-380-1878 tyrime) saugumo duomenys vartojant Biktarvy buvo panašūs į pacientų, užsikrėtusių tik ŽIV-1 (žr. 5.1 skyrių).

Senyvi pacientai

Tyrimuose GS-US-380-1844, GS-US-380-1878 ir tyrime GS-US-380-4449, specialiai skirtame ≥ 65 metų pacientams (jame buvo įvertinti 86 ŽIV-1 infekuoti ≥ 65 metų tiriamieji, kuriems pasiektas virusų slopinimas), dalyvavo 111 ≥ 65 metų pacientų, kurie vartojo Biktarvy. Šiems pacientams jokių Biktarvy saugumo savybių skirtumų nenustatyta.

Pacientai, kurių sutrikusi inkstų funkcija

Emtricitabino / tenofoviro alafenamido saugumas buvo vertinamas vienos grupės atviro klinikinio tyrimu (GS-US-292-1825), kurio metu 55 ŽIV-1 infekuotiems galutinės stadijos inkstų liga ($eGFR_{CG} < 15$ ml/min.) sergantiems pacientams, kuriems taikoma nuolatinė hemodializė ir kuriems pasiektas virusų slopinimas, 96 savaites buvo skiriama emtricitabino / tenofoviro alafenamido derinio su elvitegraviru / kobicistatu, vartojant fiksuotų dozių derinius. Tęstinėje tyrimo GS-US-292-1825 fazėje 10 pacientų gydymas 48 savaitėms buvo pakeistas į gydymą Biktarvy. Šio tyrimo metu

galutinės stadijos inkstų liga sergantiems pacientams, kuriems taikoma nuolatinė hemodializė, papildomų nepageidaujamų reakcijų nenustatyta (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Nėštumas

Biktarvy poveikis buvo vertinamas klinikiname tyrime, kuriame dalyvavo 33 ŽIV-1 infekuotos nėščios suaugusiosios, kurioms pasiektas virusų slopinimas (ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml) bei kurioms buvo skirta 50 mg / 200 mg / 25 mg Biktarvy kartą per parą nuo antrojo ar trečiojo trimestro iki pogimdyminio laikotarpio. Naujų saugumo duomenų, palyginti su žinomais Biktarvy saugumo duomenimis ŽIV-1 užsikrėtusiems suaugusiems, nenustatyta.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**.

4.9 Perdozavimas

Perdozavimo atveju pacientą reikia stebėti dėl toksinio poveikio simptomų (žr. 4.8 skyrių). Biktarvy perdozavimo gydymą sudaro bendros palaikomosios priemonės, įskaitant pagrindinių organizmo būklės rodiklių bei klinikinės paciento būklės stebėjimą.

Specifinio priešnuodžio perdozavus Biktarvy nėra. Daug biktegraviro prisijungia prie plazmos baltymų, todėl manoma, kad hemodializė ar peritoninė dializė reikšmingos jo dalies nepašalina. Emtricitabiną galima pašalinti hemodialize; taip per 3 valandų dializės periodą, pradėtą per 1,5 val. po emtricitabino suvartojimo, pašalinama apie 30 % emtricitabino dozės. Hemodialize veiksmingai pašalinamas tenofoviras, kraujo išvalymo koeficientas yra maždaug 54 %. Nežinoma, ar emtricitabiną ar tenofovirą galima pašalinti peritonine dialize.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – sisteminio poveikio antivirusiniai vaistiniai preparatai; antivirusiniai vaistiniai preparatai ŽIV infekcijai gydyti, deriniai. ATC kodas – J05AR20.

Veikimo mechanizmas ir farmakodinaminis poveikis

Biktegraviras – tai integrazės grandinės pernašos inhibitorius (angl. *integrase strand transfer inhibitor*, INSTI), kuris, jungdamasis su veikliąja integrazės vieta, blokuoja retroviruso deoksiribonukleorūgšties (DNR) grandinės pernašos procesą (integraciją), būtiną ŽIV replikacijos ciklui. Biktegravirui būdingas aktyvumas veikiant ŽIV-1 ir ŽIV-2.

Emtricitabinas yra nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorius (NATI) ir nukleozido 2'-deoksicitidino analogas. Emtricitabinas ląstelių fermentų fosforilinamas iki emtricitabino trifosfato. Emtricitabino trifosfatas, ŽIV atvirkštinei transkriptazei (AT) įtraukiant į viruso DNR, slopina ŽIV replikaciją, dėl ko nutrūksta DNR grandinė. Emtricitabinui būdingas aktyvumas veikiant ŽIV-1, ŽIV-2 ir HBV.

Tenofoviras alafenamidas yra nukleotidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorius (NtATI) ir tenofoviro fosfonamidatų proaistas (2'-deoksiadenozino monofosfato analogas). Tenofoviras alafenamidas prasiskverbia į ląsteles ir dėl didesnio stabilumo plazmoje bei aktyvinimo ląstelių viduje, katapsinui A vykdant hidrolizę, tenofoviras alafenamidas veiksmingiau nei tenofoviras dizoprosilis sutelkia tenofovirą periferinio kraujo vienabranduolėse ląstelėse (angl. *peripheral blood mononuclear cells*, PBMC) (įskaitant limfocitus ir kitas ŽIV taikinio ląsteles) bei makrofaguose. Tada ląstelių viduje

tenofoviras fosforilinamas į farmakologiškai veiklų metabolitą tenofovirą difosfatą. Tenofoviras difosfatas, ŽIV AT įtraukiant į viruso DNR, slopina ŽIV replikaciją, dėl ko nutrūksta DNR grandinė. Tenofovirui būdingas aktyvumas veikiant ŽIV-1, ŽIV-2 ir HBV.

Antivirusinis aktyvumas *in vitro*

Biktegraviro antivirusinis poveikis laboratoriškai ir klinikiniu būdu atrinktoms ŽIV-1 padermėms buvo įvertintas limfoblastoidinių ląstelių eilėse, PBMC, pirminių monocitų / makrofagų ląstelėse ir CD4+ T limfocituose. Biktegraviro 50 % efektyvumo koncentracijos (EK₅₀) vertės buvo nuo < 0,05 iki 6,6 nM intervale. Biktegraviro pagal baltymus koreguota EK₉₅ veikiant laukinio tipo ŽIV-1 virusą buvo 361 nM (0,162 µg/ml). Nustatytas biktegraviro antivirusinis poveikis ląstelių kultūroje veikiant ŽIV-1 grupę (M, N, O), įskaitant A, B, C, D, E, F ir G potipius (EK₅₀ vertės buvo nuo < 0,05 iki 1,71 nM), ir aktyvumas veikiant ŽIV-2 (EK₅₀ = 1,1 nM).

Emtricitabino antivirusinis poveikis laboratoriškai ir klinikiniu būdu atrinktoms ŽIV-1 padermėms buvo įvertintas limfoblastoidinių ląstelių linijose, MAGI CCR5 ląstelių linijoje ir PBMC. Emtricitabino EK₅₀ vertės buvo nuo 0,0013 iki 0,64 µM intervale. Nustatytas emtricitabino antivirusinis poveikis ląstelių kultūroje veikiant ŽIV-1 A, B, C, D, E, F ir G potipius (EK₅₀ vertės nuo 0,007 iki 0,075 µM) ir būdingas aktyvumas veikiant ŽIV-2 (EK₅₀ vertės nuo 0,007 iki 1,5 µM).

Tenofoviro alafenamido antivirusinis poveikis laboratoriškai ir klinikiniu būdu atrinktoms B potipio ŽIV-1 padermėms buvo įvertintas limfoblastoidinių ląstelių linijose, PBMC, pirminių monocitų / makrofagų ląstelėse ir CD4+ T limfocituose. Tenofoviro alafenamido EK₅₀ vertės buvo nuo 2,0 iki 14,7 nM. Nustatytas tenofoviro alafenamido antivirusinis poveikis ląstelių kultūroje veikiant visas ŽIV-1 grupes (M, N, O), įskaitant A, B, C, D, E, F ir G potipius (EK₅₀ vertės buvo nuo 0,10 iki 12,0 nM) ir aktyvumas veikiant ŽIV-2 (EK₅₀ vertės buvo nuo 0,91 iki 2,63 nM).

Atsparumas

In vitro

Ląstelių kultūroje atrinktos ŽIV-1 padermės, kurių jautrumas biktegravirui sumažėjęs. Vienoje atrinktoje medžiagoje atsirado M50I ir R263K aminorūgščių pakaita, o fenotipinis jautrumas biktegravirui M50I, R263K ir M50I + R263K atvejais buvo sumažėjęs atitinkamai 1,3; 2,2 ir 2,9 kartų. Antroje atrinktoje medžiagoje atsirado T66I ir S153F aminorūgščių pakaita, o fenotipinis jautrumas biktegravirui T66I, S153F ir T66I + S153F atvejais buvo pakitęs atitinkamai 0,4; 1,9 ir 0,5 karto.

Ląstelių kultūroje atrinktos ŽIV-1 padermės, kurių jautrumas emtricitabinui sumažėjęs ir kurios turėjo M184V/I mutacijų ŽIV-1 AT.

Ląstelių kultūroje atrinktos ŽIV-1 padermės, kurių jautrumas tenofovirui alafenamidui sumažėjęs ir kurios turėjo K65R mutaciją ŽIV-1 AT; be to, laikinai pastebėta K70E mutacija ŽIV-1 AT. ŽIV-1 padermės su K65R mutacija būdingas mažesnis jautrumas abakavirui, emtricitabinui, tenofovirui ir lamivudinui. *In vitro* atsparumo vaistiniam preparatui atrankiniai tyrimai su tenofoviru alafenamidu didelio laipsnio atsparumo išsivystymo po išplėstinio kultivavimo neparodė.

In vivo

Tarp anksčiau negydytų pacientų (GS-US-380-1489 ir GS-US-380-1490 tyrimai) iki dvigubai koduotos fazės 144 savaitės arba per 96 savaičių trukmės atvirąją tęstinę fazę nė vienas Biktarvy vartojantis pacientas, kurio ŽIV-1 RNR, patvirtinus antivirusinio gydymo nesėkmę arba nutraukus tiriamojo vaistinio preparato vartojimą anksčiau laiko, buvo ≥ 200 kopijų/ml, galutinės atsparumo analizės populiacijoje (n = 11 su duomenimis) neturėjo ŽIV-1 su gydymo sukeltu genotipiniu arba fenotipiniu atsparumu biktegravirui, emtricitabinui arba tenofovirui alafenamidui. Įtraukimo į tyrimą metu vienas anksčiau negydytas pacientas turėjo su atsparumu INSTI susijusių mutacijų Q148H + G140S ir < 50 kopijų/ml ŽIV-1 RNR nuo 4-osios savaitės iki 144-osios savaitės. Be to, 6 pacientai turėjo su atsparumu INSTI susijusią mutaciją T97A; visi turėjo < 50 kopijų/ml ŽIV-1 RNR 144-ąją savaitę arba per paskutinį vizitą.

Tarp pacientų, kuriems pasiektas virusų slopinimas (GS-US-380-1844 ir GS-US-380-1878 tyrimai), nė vienas pacientas, vartojantis Biktarvy, kurio ŽIV-1 RNR, patvirtinus antivirusinio gydymo nesėkmę, 48 savaitę, arba nutraukus tiriamojo vaistinio preparato vartojimą anksčiau laiko, buvo ≥ 200 kopijų/ml, galutinės atsparumo analizės populiacijoje ($n = 2$) neturėjo ŽIV-1 su gydymo sukeltu genotipiniu arba fenotipiniu atsparumu biktėgravirui, emtricitabinui arba tenofovirui alafenamidui.

Kryžminis atsparumas

Jautrumas biktėgravirui ištirtas su 64 INSTI atspariomis klinikiniu būdu atrinktomis padermėmis (20 su viena pakaita ir 44 su 2 arba daugiau pakaitų). Iš jų visoms viena arba dvi mutacijas turinčioms padermėms be Q148H/K/R ir 10 iš 24 padermių su Q148H/K/R bei papildomomis su atsparumu INSTI susijusiomis pakaitomis nustatytas $\leq 2,5$ karto mažesnis jautrumas biktėgravirui; $> 2,5$ karto mažesnis jautrumas biktėgravirui nustatytas 14 iš 24 padermių, turėjusių G140A/C/S ir Q148H/R/K pakaitas integrazėje. Iš pastarųjų 9 iš 14 padermių turėjo papildomas mutacijas L74M, T97A arba E138A/K. Atskirame tyrime kryptingos mutagenezės būdu gautų mutantų, turinčių G118R ir T97A+G118R, jautrumas biktėgravirui buvo sumažėjęs atitinkamai 3,4 ir 2,8 karto. Šių *in vitro* kryžminio atsparumo duomenų svarbą klinicinei praktikai dar reikia nustatyti.

Nustatyta, kad biktėgravirui būdingas lygiavertis antivirusinis poveikis prieš 5 atsparius ne nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriams (NNATI), 3 atsparius NATI ir 4 atsparius proteazės inhibitoriams (PrI) ŽIV-1 mutantų klonus, palyginti su laukinio tipo padermėmis.

Emtricitabinui atsparūs virusai su M184V/I pakaita pasižymi kryžminiu rezistentiškumu lamivudinui, tačiau išlieka jautrūs didanozinui, stavudinui, tenofovirui ir zidovudinui.

K65R ir K70E mutacijos mažina jautrumą abakavirui, didanozinui, lamivudinui, emtricitabinui ir tenofovirui, tačiau išlaiko jautrumą zidovudinui. Keliems nukleozidams atspariam ŽIV-1 su T69S dviejų intarpų mutacija arba su Q151M mutacijų kompleksu, į kurį įeina K65R, buvo būdingas sumažėjęs jautrumas tenofovirui alafenamidui.

Klinikiniai duomenys

Biktarvy veiksmingumas ir saugumas anksčiau negydytiems ŽIV-1 infekuotiems suaugusiesiems pagrįstas 48 savaičių ir 144 savaičių duomenimis, gautais atliekant du atsitiktinių imčių dvigubai koduotus veiklią medžiagą kontroliuojamus tyrimus GS-US-380-1489 ($n = 629$) ir GS-US-380-1490 ($n = 645$). Be to, papildomų veiksmingumo ir saugumo duomenų gauta iš suaugusiųjų, kurie po 144 savaitės neprivalomos šių tyrimų tęstinės fazės metu papildomai 96 savaites atvirojo būdu vartojo Biktarvy ($n = 1\,025$).

Biktarvy veiksmingumas ir saugumas ŽIV-1 infekuotiems suaugusiesiems, kuriems pasiektas virusų slopinimas, pagrįstas 48 savaičių duomenimis, gautais atliekant atsitiktinių imčių dvigubai koduotą veiklią medžiagą kontroliuojamą GS-US-380-1844 tyrimą ($n = 563$); ir atsitiktinių imčių atvirąjį veiklią medžiagą kontroliuojamą GS-US-380-1878 tyrimą ($n = 577$).

Anksčiau negydyti ŽIV-1 infekuoti pacientai

Atliekant GS-US-380-1489 tyrimą, pacientai atsitiktinių imčių būdu santykiu 1:1 buvo atrinkti vartoti biktėgravirą / emtricitabiną / tenofovirą alafenamidą (B / F / TAF) ($n = 314$) arba abakavirą / dolutėgravirą / lamivudiną (600/50/300 mg) ($n = 315$) vieną kartą per parą. Atliekant GS-US-380-1490 tyrimą, pacientai atsitiktinių imčių būdu santykiu 1:1 buvo atrinkti vartoti B / F / TAF ($n = 320$) arba dolutėgravirą + emtricitabiną / tenofovirą alafenamidą (50+200/25 mg) ($n = 325$) vieną kartą per parą.

GS-US-380-1489 ir GS-US-380-1490 tyrimuose vidutinis amžius buvo 35 metai (diapazonas – nuo 18 iki 77), 89 % buvo vyrai, 58 % buvo baltaodžiai, 33 % buvo juodaodžiai, o 3 % – azijiečiai. Dvidešimt keturių procentų (24 %) pacientų kilmė apibūdinta kaip ispanų / Lotynų Amerikos. Visose trijose gydymo grupėse skirtingų potipių paplitimas buvo panašus, abejose grupėse dominavo B potipis; 11 % potipių buvo ne B grupės. Vidutinis pradinis ŽIV-1 RNR kiekis plazmoje buvo 4,4 log₁₀ kopijų/ml (diapazonas – nuo 1,3 iki 6,6). Vidutinis pradinis CD4⁺ ląstelių skaičius buvo 460 ląstelių/mm³

(diapazonas – nuo 0 iki 1 636), o 11 % CD4+ ląstelių skaičius buvo mažesnis kaip 200 ląstelių/mm³. Aštuoniolikai procentų pacientų pradinis viruso kopijų skaičius buvo didesnis kaip 100 000 kopijų/ml. Abiejų tyrimų pacientai buvo stratifikuoti pagal padinį ŽIV-1 RNR (100 000 kopijų/ml arba mažiau; nuo daugiau kaip 100 000 kopijų/ml iki (įskaitytinai) 400 000 kopijų/ml; arba daugiau kaip 400 000 kopijų/ml), pagal CD4+ ląstelių skaičių (mažiau kaip 50 ląstelių/μl, 50–199 ląstelių/μl arba 200 ląstelių/μl ir daugiau) ir pagal regioną (JAV arba už JAV ribų).

GS-US-380-1489 ir GS-US-380-1490 tyrimų rezultatai 48-ąją ir 144-ąją savaites pateikti 3 lentelėje.

3 lentelė. Jungtiniai virusiniai GS-US-380-1489 ir GS-US-380-1490 tyrimų rezultatai 48-ąją^a ir 144-ąją^b savaites

	48-oji savaitė			144-oji savaitė		
	B / F / TAF (n = 634) ^c	ABK / DTG / 3TC (n = 315) ^d	DTG + F / TAF (n = 325) ^e	B / F / TAF (n = 634) ^c	ABK / DTG / 3TC (n = 315) ^d	DTG + F / TAF (n = 325) ^e
ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml	91 %	93 %	93 %	82 %	84 %	84 %
Gydymo skirtumas (95 % PI), B / F / TAF plg. su palyginamuoju vaistiniu preparatu	–	–2,1 % (nuo –5,9 % iki 1,6 %)	–1,9 % (nuo –5,6 % iki 1,8 %)	–	–2,7 % (nuo –7,8 % iki 2,4 %)	–1,9 % (nuo –7,0 % iki 3,1 %)
ŽIV-1 RNR ≥ 50 kopijų/ml^f	3 %	3 %	1 %	3 %	3 %	3 %
Nėra virusinių duomenų 48 arba 144 savaitės laikotarpiu	6 %	4 %	6 %	16 %	13 %	13 %
Nutraukė tiriamojo vaisto vartojimą dėl NR arba mirties ^g	< 1 %	1 %	1 %	2 %	2 %	3 %
Nutraukė tiriamojo vaisto vartojimą dėl kitų priežasčių ir paskutinis nustatytas ŽIV-1 RNR buvo < 50 kopijų/ml ^h	4 %	3 %	4 %	13 %	11 %	9 %
Nepakanka šio laikotarpio duomenų, tačiau tiriamąjį vaistą vartoja	2 %	< 1 %	1 %	1 %	< 1 %	1 %
Pacientų, kuriems nustatyta ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml, dalis (%) pagal pogrupį						
Pradinis viruso kopijų kiekis						
≤ 100 000 kopijų/ml	92 %	94 %	93 %	82 %	86 %	84 %
> 100 000 kopijų/ml	87 %	90 %	94 %	79 %	74 %	83 %
Pradinis CD4+ ląstelių skaičius						
< 200 ląstelių/mm ³	90 %	81 %	100 %	80 %	69 %	91 %
≥ 200 ląstelių/mm ³	91 %	94 %	92 %	82 %	86 %	83 %
ŽIV-1 RNR < 20 kopijų/ml	85 %	87 %	87 %	78 %	82 %	79 %

ABK = abakaviras DTG = dolutegraviras 3TC = lamivudinas F / TAF = emtricitabinas / tenofoviras alafenamidas

a 48 savaitės laikotarpis yra nuo 295-osios iki 378-osios dienos (imtinai).

b 144 savaitės laikotarpis yra nuo 967-osios iki 1 050-osios dienos (imtinai).

c Jungtiniai GS-US-380-1489 tyrimo (n = 314) ir GS-US-380-1490 tyrimo (n = 320) duomenys.

d GS-US-380-1489 tyrimas.

e GS-US-380-1490 tyrimas.

f Įtraukti pacientai, kuriems 48 arba 144 savaitės laikotarpiu nustatyta ≥ 50 kopijų/ml, pacientai, kurie anksti nutraukė vaistinio preparato vartojimą dėl nepakankamo ar dingusio veiksmingumo (n = 0), pacientai, kurie anksti nutraukė

vaistinio preparato vartojimą ne dėl nepageidaujamo reiškinių (NR), mirties arba nepakankamo ar dingusio veiksmingumo (48-ąją ir 144-ąją savaites B / F / TAF atitinkamai n = 12 ir 15; ABK / DTG / 3TC atitinkamai n = 2 ir 7; DTG + F / TAF atitinkamai n = 3 ir 6), o dėl kitų priežasčių, ir kuriems vartojimo nutraukimo metu nustatyta ≥ 50 kopijų/ml viruso vertė.

- g Įtraukti pacientai, kurie nutraukė vaistinio preparato vartojimą dėl NR ar mirties bet kuriuo metu nuo 1 dienos iki šio laiko, jei per nurodytą laikotarpį negauta jokių virusinių duomenų apie gydymą.
- h Įtraukti pacientai, kurie nutraukė vaistinio preparato vartojimą ne dėl NR, mirties arba nepakankamo ar dingusio veiksmingumo, o dėl kitų priežasčių, pvz., atšaukė sutikimą, nebėra galimybės jų stebėti ir kt.

B / F / TAF poveikis buvo ne prastesnis pagal ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml pasiekimo kriterijų ir 48-ąją, ir 144-ąją savaites, palyginti (atitinkamai) su abakaviru / dolutegraviru / lamivudinu ir dolutegraviru + emtricitabinu / tenofoviru alafenamidu. Gydymo rezultatai skirtinguose pogrupiuose pagal amžių, lytį, rasę, pradinį viruso kiekį, pradinį CD4+ ląstelių skaičių ir regioną buvo panašūs.

GS-US-380-1489 ir GS-US-380-1490 tyrimuose vertinant jungtinius B / F / TAF, abakaviro / dolutegraviro / lamivudino ir dolutegraviro + emtricitabino / tenofovro alafenamido grupių duomenis, vidutinis CD4+ ląstelių skaičiaus padidėjimas 144-ąją savaitę, palyginti su pradiniu vertinimu, buvo atitinkamai 288, 317 ir 289 ląstelės/mm³.

Neprivalomos GS-US-380-1489 ir GS-US-380-1490 tyrimų 96 savaitių trukmės atvirosios testinės fazės metu buvo pasiektas ir išlaikytas aukštas virusų slopinimo dažnis.

ŽIV-1 infekuoti pacientai, kuriems pasiektas virusų slopinimas

GS-US-380-1844 tyrimo metu gydymo dolutegraviru + abakaviru / lamivudinu arba abakaviru / dolutegraviru / lamivudinu pakeitimo B / F / TAF veiksmingumas ir saugumas vertinti atsitiktinių imčių dvigubai koduotu tyrimu, kuriame dalyvavo ŽIV-1 infekuoti suaugusieji, kuriems pasiektas virusų slopinimas (ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml) (n = 563). Prieš įtraukimą į tyrimą pacientams turėjo būti nustatytas ne trumpesnis kaip 3 mėnesių stabilus slopinimas (ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml) taikant pradinę gydymo schemą. Pacientai atsitiktinių imčių būdu santykiu 1:1 atrinkti pradinio vertinimo metu pereiti į gydymo B / F / TAF grupę (n = 282) arba toliau gydytis pagal pradinę antiretrovirusinio gydymo schemą (n = 281). Pacientų amžiaus mediana buvo 45 metų (diapazonas – nuo 20 iki 71), 89 % buvo vyrai, 73 % – baltaodžiai ir 22 % – juodaodžiai. Septyniolikos procentų (17 %) pacientų kilmė apibūdinta kaip ispanų / Lotynų Amerikos. Visose gydymo grupėse skirtingų ŽIV-1 potipių paplitimas buvo panašus; abeiose grupėse dominavo B potipis; 5 % potipių buvo ne B grupės. Vidutinis pradinis CD4+ ląstelių skaičius buvo 723 ląstelės/mm³ (diapazonas – nuo 124 iki 2 444).

GS-US-380-1878 tyrimo metu gydymo abakaviru / lamivudinu arba emtricitabinu / tenofovro dizoprosilio fumaratu (200/300 mg) plius atazanaviru arba darunaviru (sustiprintais kobicistatu arba ritonaviru) pakeitimo B / F / TAF veiksmingumas ir saugumas vertinti atsitiktinių imčių atvirojo tyrimu, kuriame dalyvavo ŽIV-1 infekuoti suaugusieji, kuriems pasiektas virusų slopinimas (n = 577). Prieš įtraukimą į tyrimą pacientams turėjo būti nustatytas ne trumpesnis kaip 6 mėnesių stabilus slopinimas taikant pradinę gydymo schemą ir jie neturėjo būti anksčiau vartoję INSTI. Pacientai atsitiktinių imčių būdu santykiu 1:1 atrinkti pereiti į gydymo B / F / TAF grupę (n = 290) arba toliau gydytis pagal pradinę antiretrovirusinio gydymo schemą (n = 287). Pacientų amžiaus mediana buvo 46 metų (diapazonas – nuo 20 iki 79), 83 % buvo vyrai, 66 % – baltaodžiai ir 26 % – juodaodžiai. Devyniolikos procentų (19 %) pacientų kilmė apibūdinta kaip ispanų / Lotynų Amerikos. Vidutinis pradinis CD4+ ląstelių skaičius buvo 663 ląstelės/mm³ (diapazonas – nuo 62 iki 2 582). Visose gydymo grupėse skirtingų potipių paplitimas buvo panašus; abeiose grupėse dominavo B potipis; 11 % potipių buvo ne B grupės. Pacientai stratifikuoti pagal jų ankstesnę gydymo schemą. Atrankos metu 15 % pacientų vartojo abakavirą / lamivudiną plius atazanavirą arba darunavirą (sustiprintus kobicistatu arba ritonaviru), o 85 % pacientų vartojo emtricitabiną / tenofovro dizoprosilio fumaratą plius atazanavirą arba darunavirą (sustiprintus kobicistatu arba ritonaviru).

GS-US-380-1844 ir GS-US-380-1878 tyrimų rezultatai 48-ąją savaitę pateikti 4 lentelėje.

4 lentelė. Virusinių išiečių GS-US-380-1844 ir GS-US-380-1878 tyrimų rezultatai 48-ąją savaitę^a

	GS-US-380-1844 tyrimas		GS-US-380-1878 tyrimas	
	B / F / TAF (n = 282)	ABK / DTG / 3TC (n = 281)	B / F / TAF (n = 290)	Pradinė gydymo schema su ATV arba DRV (n = 287)
ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml	94 %	95 %	92 %	89 %
Gydymo skirtumas (95 % PI)	-1,4 % (nuo -5,5 % iki 2,6 %)		3,2 % (nuo -1,6 % iki 8,2 %)	
ŽIV-1 RNR ≥ 50 kopijų/ml^b	1 %	< 1 %	2 %	2 %
Gydymo skirtumas (95 % PI)	0,7 % (nuo -1,0 % iki 2,8 %)		0,0 % (nuo -2,5 % iki 2,5 %)	
Nėra virusinių duomenų 48 savaitės laikotarpiu	5 %	5 %	6 %	9 %
Nutraukė tiriamojo vaisto vartojimą dėl NR arba mirties ir paskutinis nustatytas ŽIV-1 RNR buvo < 50 kopijų/ml	2 %	1 %	1 %	1 %
Nutraukė tiriamojo vaisto vartojimą dėl kitų priežasčių ir paskutinis nustatytas ŽIV-1 RNR buvo < 50 kopijų/ml ^c	2 %	3 %	3 %	7 %
Nepakanka šio laikotarpio duomenų, tačiau tiriamąjį vaistą vartoja	2 %	1 %	2 %	2 %

ABK = abakaviras ATV = atazanaviras DRV = darunaviras DTG = dolutegraviras 3TC = lamivudinas

a 48 savaitės laikotarpis yra nuo 295-osios iki 378-osios dienos (imtinai).

b Įtraukti pacientai, kuriems 48 savaitės laikotarpiu nustatyta ≥ 50 kopijų/ml, pacientai, kurie anksti nutraukė vaistinio preparato vartojimą dėl nepakankamo ar dingusio veiksmingumo, pacientai, kurie anksti nutraukė vaistinio preparato vartojimą ne dėl nepakankamo ar dingusio veiksmingumo, o dėl kitų priežasčių, ir kuriems vartojimo nutraukimo metu nustatyta ≥ 50 kopijų/ml viruso vertė.

c Įtraukti pacientai, kurie nutraukė vaistinio preparato vartojimą ne dėl nepageidaujamo reiškinio (NR), mirties arba nepakankamo ar dingusio veiksmingumo, o dėl kitų priežasčių, pvz., atšaukė sutikimą, nebėra galimybės jų stebėti ir kt.

Abiejuose tyrimuose B / F / TAF buvo ne prastesnis nei kontrolinė gydymo schema. Gydymo rezultatai gydymo grupėse buvo panašūs, atsižvelgiant į amžiaus, lyties, rasės ir regiono pogrūpius.

GS-US-380-1844 tyrime pacientams, kurie pakeitė gydymą į B / F / TAF, vidutinis CD4⁺ ląstelių skaičiaus pokytis 48-ąją savaitę, palyginti su pradine verte, buvo -31 ląstelė/mm³, o pacientams, kurie toliau vartojo abakavirą / dolutegravirą / lamivudiną, šis pokytis buvo 4 ląstelės/mm³.

GS-US-380-1878 tyrime pacientams, kurie pakeitė gydymą į B / F / TAF, vidutinis CD4⁺ ląstelių skaičiaus pokytis 48-ąją savaitę, palyginti su pradine verte, buvo 25 ląstelės/mm³, o pacientams, kurie toliau gydėsi pagal pradinę schemą – 0 ląstelių/mm³.

Pacientai, kartu infekuoti ŽIV ir HBV

ŽIV ir HBV kartu infekuotų pacientų, gydytų B / F / TAF, skaičius ribotas. GS-US-380-1490 tyrime 8 pacientai, sirgę ŽIV / HBV koinfekcija pradinio vertinimo metu, atsitiktinių imčių būdu atrinkti vartoti B / F / TAF. 48-ąją savaitę 7 pacientai buvo pasiekę HBV slopinimą (HBV DNR < 29 TV/ml) ir turėjo < 50 kopijų/ml ŽIV-1 RNR. Vieno paciento HBV DNR duomenų 48-ąją savaitę nebuvo. 144-ąją savaitę 5 pacientai buvo pasiekę HBV slopinimą ir turėjo < 50 kopijų/ml ŽIV-1 RNR. Trijų pacientų HBV DNR duomenų 144-ąją savaitę nebuvo (1 nedalyvavo stebėjime nuo 48-osios savaitės, 1 nedalyvavo stebėjime nuo 72-osios savaitės ir 1 nedalyvavo stebėjime nuo 120-osios savaitės).

GS-US-380-1878 tyrime 48-ąją savaitę 100 % (8/8) B / F / TAF grupės pacientų, sirgusių ŽIV / HBV koinfekcija pradinio vertinimo metu, išlaikė HBV DNR vertę < 29 TV/ml (trūkstamas = pašalintas iš analizės) ir ŽIV RNR vertę < 50 kopijų/ml.

Nėštumas

GS-US-380-5310 tyrimo metu kartą per parą vartojamo B/F/TAF farmakokinetika, veiksmingumas ir saugumas buvo vertinami atvirojo klinikinio tyrimo metu, kuriame dalyvavo ŽIV-1 infekuotos suaugusios nėščiosios nuo antrojo ar trečiojo trimestro iki pogimdyminio laikotarpio, kai joms buvo pasiektas virusų slopinimas (n = 33). Visoms 32 tyrimą baigusiomis suaugusioms nėščiosioms

nėštumo, gimdymo ir 18 savaičių po gimdymo laikotarpiu išliko virusų slopinimas. CD4+ ląstelių skaičiaus mediana (Q1, Q3) tyrimo pradžioje buvo 558 (409, 720) ląstelių/μl, o CD4+ ląstelių skaičiaus pokyčio mediana (Q1, Q3) nuo tyrimo pradžios iki 12 savaitės po gimdymo buvo 159 (27, 296) ląstelių/μl. Visų 29 naujagimių ŽIV-1 PGR rezultatai gimimo metu ir 4–8 savaičių amžiaus buvo neigiami / neaptinkami.

Vaikų populiacija

Tyrimo GS-US-380-1474 metu buvo vertinami B / F / TAF farmakokinetika, saugumas bei veiksmingumas ŽIV infekuotiems vaikams ir paaugliams, kuriems pasiektas viruso slopinimas ir kurių amžius buvo nuo 12 iki < 18 metų (svėrusiems ≥ 35 kg) (n = 50), nuo 6 iki < 12 metų (svėrusiems ≥ 25 kg) (n = 50) ir ≥ 2 metų (svėrusiems nuo ≥ 14 iki < 25 kg) (n = 22).

1 kohorta: paaugliai, kuriems pasiektas viruso slopinimas (n = 50; nuo 12 iki < 18 metų; ≥ 35 kg)
1 kohortos pacientų amžiaus vidurkis buvo 14 metų (ribos: nuo 12 iki 17), o pradinės kūno masės vidurkis – 51,7 kg (ribos: nuo 35 iki 123), 64 % buvo moteriškosios lyties, 27 % – azijiečiai ir 65 % – juodaodžiai. Pradinio CD4+ ląstelių skaičiaus mediana buvo 750 ląstelių/mm³ (ribos: nuo 337 iki 1 207), o CD4+% mediana – 33 % (ribos: nuo 19 % iki 45 %).

Pakeitus ankstesnį gydymą į B / F / TAF, 48-ąją savaitę 98 % (49 iš 50) 1 kohortos pacientų buvo išlikęs viruso slopinimas (ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml). 48-ąją savaitę vidutinis CD4+ ląstelių skaičiaus pokytis nuo pradinio rodmenio buvo -22 ląstelės/mm³. Iki 48-osios savaitės du iš 50 tiriamųjų atitiko įtraukimo į atsparumo analizės populiaciją kriterijus. Iki 48-osios savaitės naujai atsiradusio atsparumo B / F / TAF nenustatyta.

2 kohorta: vaikai, kuriems pasiektas viruso slopinimas (n = 50; nuo 6 iki < 12 metų; ≥ 25 kg)
2 kohortos pacientų amžiaus vidurkis buvo 10 metų (ribos: nuo 6 iki 11), o pradinės kūno masės vidurkis – 31,9 kg (ribos: nuo 25 iki 69), 54 % buvo moteriškosios lyties, 22 % – azijiečiai ir 72 % – juodaodžiai. Pradinio CD4+ ląstelių skaičiaus mediana buvo 898 ląstelės/mm³ (ribos: nuo 390 iki 1 991), o CD4+% mediana – 37 % (ribos: nuo 19 % iki 53 %).

Pakeitus ankstesnį gydymą į B / F / TAF, 48-ąją savaitę 98 % (49 iš 50) 2 kohortos pacientų buvo išlikęs viruso slopinimas (ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml). 48-ąją savaitę vidutinis CD4+ ląstelių skaičiaus pokytis nuo pradinio rodmenio buvo -40 ląstelių/mm³. Iki 48-osios savaitės nė vienas pacientas neatitiko atsparumo analizės kriterijų.

3 kohorta: vaikai, kuriems pasiektas viruso slopinimas (n = 22; ≥ 2 metų; nuo ≥ 14 kg iki < 25 kg)
3 kohortos pacientų amžiaus vidurkis buvo 5 metai (ribos: nuo 3 iki 9), o pradinės kūno masės vidurkis – 18,8 kg (ribos: nuo 14 iki 24), 50 % buvo moteriškosios lyties, 23 % – azijiečiai ir 73 % – juodaodžiai. Pradinio CD4+ ląstelių skaičiaus mediana buvo 962 ląstelės/mm³ (ribos: nuo 365 iki 1 986), o CD4+% mediana – 32 % (ribos: nuo 24 % iki 46 %).

Pakeitus ankstesnį gydymą į B / F / TAF, 24-ąją savaitę 91 % (20 iš 22) 3 kohortos pacientų buvo išlikęs viruso slopinimas (ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml). Vidutinis CD4+ ląstelių skaičiaus pokytis nuo pradinio rodmenio 24-ąją savaitę buvo -126 ląstelės/mm³, o vidutinis CD4+% pokytis nuo pradinio rodmenio iki 24-osios savaitės buvo 0,2 % (ribos: nuo -7,7 % iki 7,5 %). Iki 24-osios savaitės nė vienas pacientas neatitiko atsparumo analizės kriterijų.

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Biktarvy tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis, žmogaus ŽIV-1 infekcijai gydyti (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Suvartojus per burną, absorbuotas biktgraviras didžiausią koncentraciją plazmoje pasiekia praėjus 2,0–4,0 valandoms po B / F / TAF skyrimo. Palyginti su vartojimu nevalgius, B / F / TAF suvartojus su vidutiniškai riebiu (~600 kcal, 27 % riebalų) arba labai riebiu (~800 kcal, 50 % riebalų) maistu biktgraviro AUC padidėjo (24 %). Šis nedidelis pokytis kliniškai reikšmingu nelaikomas, tad B / F / TAF galima vartoti su maistu arba be jo.

ŽIV-1 infekuotiems suaugusiems per burną suvartojus B / F / TAF su maistu arba be jo, vidutiniai kartotinių biktgraviro dozių farmakokinetiniai parametrai (VK%) buvo: $C_{\max} = 6,15 \mu\text{g/ml}$ (22,9 %), $\text{AUC}_{\text{tau}} = 102 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (26,9 %), o $C_{\text{trough}} = 2,61 \mu\text{g/ml}$ (35,2 %).

Išgertas emtricitabinas greitai ir ekstensyviai absorbuojamas, o didžiausia koncentracija plazmoje nustatyta praėjus 1,5–2,0 valandoms po B / F / TAF vartojimo. Vidutinis absoliutusias biologinis emtricitabino prieinamumas pavartojus 200 mg kietųjų kapsulių siekė 93 %. Vartojant emtricitabino valgio metu, sisteminė emtricitabino ekspozicija nepakito, tad B / F / TAF galima vartoti su maistu arba be jo.

ŽIV-1 infekuotiems suaugusiems per burną vartojant B / F / TAF su maistu arba be jo, vidutiniai kartotinių emtricitabino dozių farmakokinetiniai parametrai (VK%) buvo: $C_{\max} = 2,13 \mu\text{g/ml}$ (34,7 %), $\text{AUC}_{\text{tau}} = 12,3 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (29,2 %), o $C_{\text{trough}} = 0,096 \mu\text{g/ml}$ (37,4 %).

Išgertas tenofoviras alafenamidas greitai absorbuojamas, didžiausia koncentracija plazmoje nustatyta praėjus 0,5–2,0 valandoms po B / F / TAF vartojimo. Palyginti su vartojimu nevalgius, tenofovira alafenamida vartojant su vidutiniškai riebiu (~600 kcal, 27 % riebalų) ir labai riebiu (~800 kcal, 50 % riebalų) maistu AUC_{last} atitinkamai padidėjo 48 % ir 63 %. Šie nedideli pokyčiai kliniškai reikšmingais nelaikomi, tad B / F / TAF galima vartoti su maistu arba be jo.

ŽIV-1 infekuotiems suaugusiems per burną vartojant B / F / TAF su maistu arba be jo, vidutiniai kartotinių tenofoviro alafenamido dozių farmakokinetiniai parametrai (variacijos koeficientas, VK%) buvo: $C_{\max} = 0,121 \mu\text{g/ml}$ (15,4 %), o $\text{AUC}_{\text{tau}} = 0,142 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (17,3 %).

Pasiskirstymas

In vitro, > 99 % biktgraviro jungėsi su žmogaus plazmos baltymais (laisvoji frakcija siekė ~0,25 %). Biktgraviro koncentracijos žmogaus kraujyje ir plazmoje koeficientas *in vitro* buvo 0,64.

In vitro prie žmogaus plazmos baltymų prisijungia < 4 % emtricitabino ir prisijungimas intervale 0,02–200 $\mu\text{g/ml}$ nepriklauso nuo vaistinio preparato koncentracijos. Esant didžiausiai koncentracijai plazmoje, vidutinis emtricitabino koncentracijos plazmoje ir kraujyje koeficientas buvo maždaug 1,0, o vidutinis emtricitabino koncentracijos spermoje ir plazmoje koeficientas buvo maždaug 4,0.

In vitro prie žmogaus plazmos baltymų prisijungia < 0,7 % tenofoviro ir prisijungimas intervale 0,01–25 $\mu\text{g/ml}$ nepriklauso nuo vaistinio preparato koncentracijos. *Ex vivo*, tiriant klinikinių tyrimų metu paimtus mėginius, prie žmogaus plazmos baltymų prisijungė maždaug 80 % tenofoviro alafenamido.

Biotransformacija

Metabolizmas yra pagrindinis biktgraviro klirensas žmonėms. *In vitro* fenotipavimo tyrimai parodė, kad daugiausiai biktgraviro metabolizuoja CYP3A ir UGT1A1. Po vienos dozės [^{14}C]-biktgraviro suvartojimo per burną, maždaug 60 % dozės rasta išmatose nepakitusio motininio defluor-hidroksi-biktgraviro (BIK)-cisteino konjugato ir kitų menkai oksiduojamų metabolitų pavidalu. Trisdešimt penki procentai dozės rasta šlapime; ją daugiausiai sudarė biktgraviro

gliukuronidas ir kiti menkai oksiduojami metabolitai bei jų II fazės konjugatai. Nepakitusio pavidalo pavartotos veikliosios medžiagos kiekis, šalinamas per inkstus, buvo minimalus.

Suvartojus [^{14}C]-emtricitabino, visa emtricitabino dozė buvo pašalinta su šlapimu (maždaug 86 % dozės) ir su išmatomis (maždaug 14 % dozės). Trylika procentų dozės buvo pašalinta su šlapimu trijų spėjamų metabolitų pavidalu. Emtricitabino biotransformacija apima tiolio grupės oksidaciją iki 3'-sulfoksido diastereomerų (maždaug 9 % dozės) ir konjugaciją su gliukurono rūgštimi, susidarant 2'-O-gliukuronidui (maždaug 4 % dozės). Kitų metabolitų nepavyko aptikti.

Metabolizmas yra pagrindinis tenofoviro alafenamido eliminacijos kelias žmonėms, jis sudaro > 80 % išgertos dozės. *In vitro* tyrimai parodė, kad tenofovirą alafenamidą į tenofovirą (pagrindinį metabolitą) metabolizuoja katėpsinas A periferinio kraujo vienabranduolėse ląstelėse (angl. PBMC) (įskaitant limfocitus ir kitas ŽIV taikinio ląsteles) bei makrofaguose, taip pat karboksilesterazė-1 hepatocituose. *In vivo* tenofoviras alafenamidas hidrolizuojamas ląstelėse ir susidaro tenofoviras (pagrindinis metabolitas), kuris fosforilinamas į veiklųjį metabolitą tenofovirą difosfatą. Atliekant žmonių klinikinius tyrimus, pavartojus 25 mg geriamąją tenofoviro alafenamido dozę susidarė > 4 kartus didesnė tenofoviro difosfato koncentracija PBMC ir > 90 % mažesnė tenofoviro koncentracija plazmoje, palyginti su 245 mg geriamosios tenofoviro dizoproksilio dozės vartojimu.

Eliminacija

Daugiausiai biktėgraviro pasišalina vykstant metabolizmui kepenyse. Nepakitusio biktėgraviro per inkstus išsiskiria mažai (maždaug 1 % dozės). Biktėgraviro pusinės eliminacijos periodas plazmoje trunka maždaug 17,3 val.

Daugiausiai emtricitabino iš organizmo šalinama per inkstus, vykstant glomerulų filtracijai ir aktyviai sekrecijai kanalėliuose. Emtricitabino pusinės eliminacijos periodas plazmoje buvo maždaug 10 val.

Tenofoviras alafenamidas daugiausiai pašalinamas po metabolizavimo į tenofovirą. Tenofoviro alafenamido ir tenofoviro pusinės eliminacijos periodo plazmoje mediana atitinkamai yra 0,51 ir 32,37 valandos. Tenofoviras iš organizmo šalinamas per inkstus, vykstant glomerulų filtracijai ir aktyviai sekrecijai kanalėliuose. Nepakitusio tenofoviro alafenamido per inkstus išsiskiria mažai – mažiau nei 1 % dozės, pašalinamos su šlapimu.

Tiesinis pobūdis

Kartotinių biktėgraviro dozių farmakokinetikai būdingas proporcingumas (proporcingas koncentracijų didėjimas didinant dozę), kai dozių intervalas nuo 25 iki 100 mg. Kartotinių emtricitabino dozių farmakokinetikai būdingas proporcingumas, kai dozių intervalas nuo 25 iki 200 mg. Tenofoviro alafenamido ekspozicijai būdingas proporcingumas, kai dozių intervalas nuo 8 mg iki 125 mg.

Kitos ypatingos pacientų populiacijos

Sutrikusi kepenų funkcija

Kliniškai reikšmingų biktėgraviro farmakokinetikos pokyčių vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu sergantiems asmenims nebuvo pastebėta. Kepenų funkcijos sutrikimu sergantiems pacientams emtricitabino farmakokinetika netirta, tačiau emtricitabinas kepenų fermentų metabolizuojamas nereikšmingai, todėl kepenų funkcijos sutrikimo įtaka turėtų būti nedidelė. Kliniškai reikšmingų tenofoviro alafenamido ir jo metabolito tenofoviro farmakokinetikos pokyčių lengvu, vidutinio sunkumo ar sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu sergantiems pacientams nebuvo pastebėta.

Sutrikusi inkstų funkcija

Sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (apskaičiuotasis kreatinino klirensas ≥ 15 ir < 30 ml/min.)

Atliekant biktėgraviro, tenofoviro alafenamido arba tenofoviro 1 fazės tyrimus, farmakokinetikos skirtumų tarp sveikų tiriamųjų ir pacientų, sergančių sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu (apskaičiuotasis $\text{KrCl} \geq 15$ ml/min. ir < 30 ml/min.), nenustatyta. Atliekant atskirą 1 fazės tik

emtricitabino tyrimą, vidutinė sisteminė emtricitabino ekspozicija buvo didesnė pacientams, sergantiems sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu ($\text{KrKl} < 30 \text{ ml/min.}$) ($33,7 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$), nei pacientams, kurių inkstų funkcija buvo normali ($11,8 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$). Tiriamiesiems, kurių apskaičiuotasis kreatinino klirensas $\geq 15 \text{ ml/min.}$ ir $< 30 \text{ ml/min.}$, Biktarvy saugumas neištirtas.

Galutinės stadijos inkstų liga (apskaičiuotasis kreatinino klirensas $< 15 \text{ ml/min.}$)

12 galutinės stadijos inkstų liga (apskaičiuotasis $\text{KrKl} < 15 \text{ ml/min.}$) sergančių pacientų, kuriems taikoma nuolatinė hemodializė ir kuriems buvo skiriama emtricitabino / tenofoviro alafenamido derinio su elvitegraviru / kobicistatu, vartojant fiksuotų dozių derinius, tyrimo GS-US-292-1825 metu emtricitabino ir tenofoviro ekspozicijos buvo reikšmingai didesnės negu pacientų, kurių inkstų funkcija normali. Galutinės stadijos inkstų liga sergantiems pacientams, kuriems taikoma nuolatinė hemodializė, ir pacientams, kurių inkstų funkcija normali, kliniškai reikšmingų tenofoviro alafenamido farmakokinetikos skirtumų nenustatyta. Tyrimo GS-US-292-1825 tęstinėje fazėje galutinės stadijos inkstų liga sergantiems pacientams, vartojusiems Biktarvy, nustatyta mažesnė biktegraviro C_{trough} negu pacientams, kurių inkstų funkcija normali, bet šis skirtumas nebuvo laikomas kliniškai reikšmingu. Galutinės stadijos inkstų liga sergantiems pacientams, kuriems taikoma nuolatinė hemodializė, papildomų nepageidaujamų reakcijų šio tyrimo metu nenustatyta (žr. 4.8 skyrių).

Galutinės stadijos inkstų liga (apskaičiuotasis $\text{KrKl} < 15 \text{ ml/min.}$) sergantiems pacientams, kuriems netaikoma nuolatinė hemodializė, biktegraviro, emtricitabino ir tenofoviro alafenamido farmakokinetikos duomenų nėra. Biktarvy saugumas šiems pacientams neištirtas.

Amžius, lytis ir rasė

Biktegraviro, emtricitabino ir tenofoviro farmakokinetika senyviems (≥ 65 metų) pacientams dar ne visiškai įvertinta. Populiacijos analizės naudojant jungtinius suaugusiųjų tyrimų farmakokinetikos duomenis kliniškai reikšmingų biktegraviro, emtricitabino arba tenofoviro alafenamido ekspozicijos skirtumų, susijusių su amžiumi, lytimi ar rase, neparodė.

Vaikų populiacija

Tyrimo GS-US-380-1474 metu nustatytos vidutinė biktegraviro C_{max} ir emtricitabino bei tenofoviro alafenamido ekspozicijos (AUC ir (arba) C_{max}), pasiektos 50 vaikų, kurių amžius nuo 6 iki < 12 metų ($\geq 25 \text{ kg}$) ir kurie vartojo $50 \text{ mg}/200 \text{ mg}/25 \text{ mg B / F / TAF}$ dozę, bei 22 vaikams, kurių amžius ≥ 2 metai (nuo ≥ 14 iki $< 25 \text{ kg}$) ir kurie vartojo $30 \text{ mg}/120 \text{ mg}/15 \text{ mg B / F / TAF}$ dozę, apskritai buvo didesnės už suaugusiesiems nustatytas ekspozicijas. Vaikams, paaugliams ir suaugusiesiems nustatytos biktegraviro, emtricitabino, tenofoviro alafenamido ir tenofoviro ekspozicijos yra pateiktos 5 lentelėje.

5 lentelė. Vaikams, paaugliams ir suaugusiems nustatytos biktegraviro, emtricitabino, tenofoviro alafenamido ir tenofoviro ekspozicijos

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

BIC = biktegraviras; FTC = emtricitabinas; TAF = tenofoviro alafenamido fumaratas; TFV = tenofoviras

NT = netaikoma; %CV = procentinis svyravimų koeficientas

Duomenys pateikiami kaip vidurkis (%CV).

a Intensyvūs farmakokinetikos duomenys, gauti tyrimo GS-US-380-1474 metu

b Intensyvūs farmakokinetikos duomenys, gauti tyrimų GS-US-380-1489, GS-US-380-1490, GS-US-380-1844, GS-US-380-1878 metu, vertinant BIC, FTC ir TAF farmakokinetikos ekspozicijas, ir populiacijos farmakokinetikos duomenys, gauti tyrimų GS-US-292-0104 ir GS-US-292-0111 metu, vertinant TFV farmakokinetikos ekspozicijas

c n = 11

d n = 24

e n = 22

f n = 23

g n = 75

h n = 74

i n = 841

Nėštumas

Biktegraviro, emtricitabino ir tenofoviro alafenamido ekspozicijos plazmoje nėštumo metu buvo mažesnės, palyginti su ekspozicijomis po gimdymo, o ekspozicijos po gimdymo paprastai buvo didesnės nei nenėščių suaugusiųjų (6 lentelė). Ekspozicijos paprastai buvo panašios per antrąjį ir trečiąjį nėštumo trimestrus; ekspozicijos taip pat paprastai buvo panašios 6–12 savaitę po gimdymo. Remiantis biktegraviro, emtricitabino ir tenofoviro alafenamido ekspozicijos ir atsako santykiais, ekspozicijos pokyčiai nėštumo metu nelaikomi kliniškai reikšmingais; tačiau nėščioms pacientėms rekomenduojama specifiskai koreguoti dozavimą kartu vartojant geriamųjų vaistinių preparatų ar papildų, kurių sudėtyje yra polivalentinių katijonų (žr. 4.5 skyrių).

6 lentelė. ŽIV infekuotų nėščiųjų, kurioms pasiektas virusų slopinimas, biktėgraviro, emtricitabino ir tenofoviro alafenamido pusiausvyros apykaitos FK parametrai trečiąjį nėštumo trimestrą ir 12 savaitę po gimdymo, palyginti su ŽIV-1 užsikrėtusiųjų nenėščiųjų suaugusiųjų istoriniais duomenimis

Parametro vidurkis (VK%)	Trečiasis trimestras (N=30)	12 savaitė po gimdymo (N=32)	ŽIV-1 infekuotos nenėščiosios
Biktėgraviras			
C _{max} (µg/ml)	5,37 (25,9)	11,0 (24,9)	6,15 (22,9) ^b
AUC _{tau} (µg•h/ml)	60,2 (29,1)	148 (28,5)	102 (26,9) ^b
Neprisijungusiojo AUC _{tau} ^a (µg•h/ml)	0,219 (33,9)	0,374 (32,2)	ND
C _{trough} (µg/ml)	1,07 (41,7)	3,64 (34,1)	2,61 (35,2) ^b
Emtricitabinas			
C _{max} (µg/ml)	2,59 (26,5)	3,36 (26,9)	2,13 (34,7) ^c
AUC _{tau} (µg•h/ml)	10,4 (20,3)	15,3 (21,9)	12,3 (29,2) ^c
C _{trough} (µg/ml)	0,05 (27,2)	0,08 (33,7)	0,096 (37,4) ^c
Tenofoviras alafenamidas			
C _{max} (µg/ml)	0,27 (42,1)	0,49 (52,5)	0,121 (15,4) ^d
AUC _{tau} (µg•h/ml)	0,21 (45,0)	0,30 (31,8)	0,142 (17,3) ^d
Neprisijungusiojo AUC _{tau} ^a (µg•h/ml)	0,016 (28,4)	0,017 (23,4)	ND

VK = variacijos koeficientas; ND = nėra duomenų.

a Skaičiuojamas koreguojant atskirus AUC_{tau} įverčius pagal % neprisijungusio preparato dalį.

b Iš tyrimų 1489, 1490, 1844 ir 1878 populiacijos FK analizės; N = 1 193.

c Iš tyrimų 1489, 1490, 1844 ir 1878 intensyvios FK analizės; N = 77.

d Iš tyrimų 1489 ir 1490 populiacijos FK analizės; N = 486.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprasti genotoksiškumo tyrimai mutageninio arba klastogeninio biktėgraviro poveikio nerodo.

6 mėnesių trukmės tyrimas su rasH2 transgeninėmis pelėmis (skiriant iki 100 mg/kg per parą dozes patinams ir 300 mg/kg per parą dozes patelėms, dėl kurių susidarė maždaug 15 kartų [patinams] ir 23 kartus [patelėms] didesnė ekspozicija, nei būna žmonėms, vartojantiems rekomenduojamas žmonėms dozes) ir 2 metų trukmės tyrimas su žiurkėmis (skiriant iki 300 mg/kg per parą dozes, dėl kurių susidarė maždaug 31 kartą didesnė ekspozicija, nei būna žmonėms) kancerogeninio biktėgraviro poveikio neparodė.

Biktėgraviro tyrimai su beždžionėmis parodė, kad pagrindinį toksinį poveikį patiriantis organas yra kepenys. Toksinis poveikis kepenų ir tulžies sistemai aprašytas 39 savaitių tyrime skiriant 1 000 mg/kg per parą dozes, dėl kurių susidarė apytiksliai 16 kartų didesnė ekspozicija, nei būna žmonėms, vartojantiems rekomenduojamas žmonėms dozes; po 4 savaitių atsistatymo periodo šis poveikis iš dalies išnyko.

Su gyvūnais atlikti biktėgraviro tyrimai teratogeniškumo arba poveikio reprodukcijai neparodė. Žiurkių ir triušių veisiamų patelių, kurioms biktėgraviro skirta vaikingumo laikotarpiu, jaunikliams reikšmingo toksinio poveikio vertinamosioms vystymosi baigtims nenustatyta.

Įprastų emtricitabino farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo, toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Pelėms ir žiurkėms nustatytas mažas galimas emtricitabino kancerogeniškumas.

Su žiurkėmis ir šunimis atlikti ikiklinikiniai tenofoviro alafenamido tyrimai parodė didžiausią toksinį poveikį kaulams ir inkstams. Toksinis poveikis kaulams pasireiškė sumažėjusiu kaulų mineralų tankiu žiurkėms ir šunims, esant mažiausiai 43 kartus didesnei tenofoviro ekspozicijai už tikėtiną ekspoziciją po B / F / TAF vartojimo. Šunų akyse nustatyta minimali histiocitų infiltracija, kai tenofoviro alafenamido ir tenofoviro ekspozicija atitinkamai apytiksliai 14 ir 43 kartus viršijo tikėtiną ekspoziciją pavartojus B / F / TAF.

Įprasti genotoksiškumo tyrimai mutageninio ar klastogeninio tenofoviro alafenamido poveikio nerodo.

Kadangi žiurkėms ir pelėms tenofoviro ekspozicija po tenofoviro alafenamido davimo yra mažesnė nei duodant tenofovirą dizoproksilį, buvo atliekami tik tenofoviro dizoproksilio kancerogeniškumo tyrimai bei žiurkių perinatalinio ir postnatalinio toksiškumo tyrimas. Įprastų galimo kancerogeniškumo ir toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui neparodė. Su žiurkėmis ir triušiais atliktais toksinio poveikio reprodukcijai tyrimais jokio poveikio poravimuisi, vaisingumui, vaikingumui ar vaisiui nenustatyta. Tačiau atliekant perinatalinio ir postnatalinio toksiškumo tyrimą, duodant toksines patelei dozes, buvo nustatyta, kad tenofovirus dizoproksilis sumažino jauniklių gyvybingumo indeksą ir svorį.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1. Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Mikrokristalinė celiuliozė (E460)

Kroskarmeliozės natrio druska (E468)

Magnio stearatas (E470b)

Plėvelė

Polivinilo alkoholis (E203)

Titano dioksidas (E171)

Makrogolis (E1521)

Talkas (E553b)

Raudonasis geležies oksidas (E172)

Juodasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Buteliukas

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Buteliuką laikyti sandarų. Nenaudoti, jeigu atidarius buteliuką matomas pažeistas sandariklis arba jo nėra.

Lizdinė plokštelė

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Negalima vartoti, jei lizdinę plokštelę dengianti folija įplyšusi arba pradurta.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Tiekiamos toliau išvardytų formų pakuotės.

Buteliukas

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg ir 50 mg/200 mg/25 mg tabletės yra supakuotos į baltą didelio tankio polietileno (DTPE) buteliuką su vaikų sunkiai atidaromu polipropileno ištisinio sriegio uždoriu, padengtu indukcija aktyvintu aliuminio folijos sluoksniu, kuriame yra 30 plėvele dengtų tablečių. Kiekviename buteliuke yra silikagelio sausiklis ir poliesterio pluoštas.

- Išorinė dėžutė, kurioje yra 1 buteliukas su 30 plėvele dengtų tablečių.
- Išorinė dėžutė, kurioje yra 90 (3 buteliukai po 30) plėvele dengtų tablečių.

Lizdinė plokštelė

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg lizdinių plokštelių pakuotės, sudarytos iš polivinilchlorido / polietileno / polichlorotrifluoretileno (PVC / PE / PCTFE) plėvelės, sandariai įlietos į aliuminio folijos dengiamą medžiagą su molekulinio sieto sausikliu kiekvienoje lizdinės plokštelės ertmėje.

- Išorinė dėžutė, kurioje yra 30 plėvele dengtų tablečių (4 x lizdinės juostelės po 7 plėvele dengtas tabletės ir 1 x lizdinė juostelė su 2 plėvele dengtomis tabletėmis).
- Išorinė dėžutė, kurioje yra 90 (3 lizdinių plokštelių pakuotės po 30) plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Airija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2018 m. birželio 21 d.

Paskutinio perregistravimo data 2023 m. sausio. 10 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO IR DĖŽUTĖS ŽENKLINIMAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg plėvele dengtos tabletės
biktegraviras / emtricitabinas / tenofoviras alafenamidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra biktegraviro natrio druskos, kas atitinka 30 mg biktegraviro, 120 mg emtricitabino ir tenofoviro alafenamido fumarato, kas atitinka 15 mg tenofoviro alafenamido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 plėvele dengtų tablečių

90 (3 buteliukai po 30) plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės. **Buteliuką laikyti sandarų.**

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1289/005 30 plėvele dengtų tablečių
EU/1/18/1289/006 90 (3 buteliukai po 30) plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg [tik ant išorinės pakuotės]

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi. [Tik ant išorinės pakuotės]

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC {numeris}
SN {numeris}
NN {numeris}

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO IR DĖŽUTĖS ŽENKLINIMAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Biktarvy 50 mg /200 mg /25 mg plėvele dengtos tabletės
biktegraviras / emtricitabinas / tenofoviras alafenamidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra biktegraviro natrio druskos, kas atitinka 50 mg biktegraviro, 200 mg emtricitabino ir tenofoviro alafenamido fumarato, kas atitinka 25 mg tenofoviro alafenamido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 plėvele dengtų tablečių

90 (3 buteliukai po 30) plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės. **Buteliuką laikyti sandarų.**

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1289/001 30 plėvele dengtų tablečių
EU/1/18/1289/002 90 (3 buteliukai po 30) plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg [tik ant išorinės pakuotės]

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi. [Tik ant išorinės pakuotės]

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC {numeris}
SN {numeris}
NN {numeris}
[Tik ant išorinės pakuotės]

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ DĖŽUTĖ VIENETINEI LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ PAKUOTEI****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg plėvele dengtos tabletės
biktegraviras / emtricitabinas / tenofoviras alafenamidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra biktegraviro natrio druskos, kas atitinka 50 mg biktegraviro, 200 mg emtricitabino ir tenofoviro alafenamido fumarato, kas atitinka 25 mg tenofoviro alafenamido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

30 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1289/003 30 plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Biktarvy [tik ant išorinės pakuotės]

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC {numeris}
SN {numeris}
NN {numeris}

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ, KURIOJE YRA SUDĖTINĖS LIZDINĖS PLOKŠTELĖS (ISKAITANT MĖLYNAJĄ LANGELĮ)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg plėvele dengtos tabletės
biktegraviras / emtricitabinas / tenofoviras alafenamidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra biktegraviro natrio druskos, kas atitinka 50 mg biktegraviro, 200 mg emtricitabino ir tenofoviro alafenamido fumarato, kas atitinka 25 mg tenofoviro alafenamido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Sudėtinė pakuotė: 90 (3 lizdinės plokštelės po 30) plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1289/004 90 (3 lizdinės plokštelės po 30) plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Biktarvy [tik ant išorinės pakuotės]

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC {numeris}
SN {numeris}
NN {numeris}

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

TARPINĖ DĖŽUTĖ, KURIOJE YRA SUDĖTINĖS LIZDINĖS PLOKŠTELĖS (BE MĖLYNOJO LANGELIO)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg plėvele dengtos tabletės
biktegraviras / emtricitabinas / tenofoviras alafenamidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra biktegraviro natrio druskos, kas atitinka 50 mg biktegraviro, 200 mg emtricitabino ir tenofoviro alafenamido fumarato, kas atitinka 25 mg tenofoviro alafenamido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 plėvele dengtų tablečių. Sudėtinės pakuotės dalis. Atskirai neparduodama.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

EU/1/18/1289/004 90 (3 lizdinių plokštelių po 30) plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Biktarvy [tik ant išorinės pakuotės]

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ (7 tablečių lizdinės plokštelės pakuotė)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg tabletės
biktegraviras / emtricitabinas / tenofoviras alafenamidas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Gilead Sciences Ireland UC

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Serijs

5. KITA

P.
A.
T.
K.
Pn.
Š.
S.

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ (2 tablečių lizdinės plokštelės pakuotė)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg tabletės
biktegraviras / emtricitabinas / tenofoviras alafenamidas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Gilead Sciences Ireland UC

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Serijs

5. KITA

Diena Pateikta pabraukta tuščia vieta.
Diena Pateikta pabraukta tuščia vieta.

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Biktarvy 30 mg / 120 mg / 15 mg plėvele dengtos tabletės biktegraviras, emtricitabinas, tenofoviras alafenamidas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Jei Biktarvy yra skirtas Jūsų vaikui, atkreipkite dėmesį, kad visa šiame lapelyje pateikta informacija yra skirta Jūsų vaikui (tokiu atveju „Jūs“ reikia suprasti kaip „Jūsų vaikas“).

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Biktarvy ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Biktarvy
3. Kaip vartoti Biktarvy
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Biktarvy
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Biktarvy ir kam jis vartojamas

Biktarvy sudėtyje yra trys veikliosios medžiagos:

- **biktegraviras**, antiretrovirusinis vaistas, vadinamas integrazės grandinės pernašos inhibitoriumi (angl. *integrase strand transfer inhibitor*, INSTI);
- **emtricitabinas**, antiretrovirusinis vaistas, vadinamas nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriumi (NATI);
- **tenofoviras alafenamidas**, antiretrovirusinis vaistas, vadinamas nukleotidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriumi (NtATI).

Biktarvy yra viena tabletė, skirta suaugusiųjų, paauglių ir 2 metų bei vyresnių vaikų, kurie sveria ne mažiau kaip 14 kg, žmogaus imunodeficito viruso 1 (ŽIV-1) infekcijai gydyti.

Biktarvy mažina ŽIV kiekį Jūsų organizme. Tai sustiprins Jūsų imuninę sistemą ir sumažins su ŽIV infekcija susijusios ligos atsiradimo riziką.

2. Kas žinotina prieš vartojant Biktarvy

Biktarvy vartoti draudžiama

- jeigu yra **alergija biktegravirui, emtricitabinui, tenofovirui alafenamidui** arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- Jeigu šiuo metu vartojate bent vieną iš šių vaistų:
 - **rifampiciną**, vartojamą tam tikroms bakterinėms infekcijoms, pvz., tuberkuliozei, gydyti;
 - **jonažolių** (*Hypericum perforatum*), augalinį vaistą, vartojamą depresijai ir nerimui gydyti, arba preparatus, kurių sudėtyje yra jonažolių.

→ Jeigu Jums tinka bent vienas iš šių punktų, **Biktarvy nevertokite ir nedelsdami pasakykite gydytojui.**

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju prieš pradėdami vartoti Biktarvy:

- **Jeigu turite kepenų sutrikimų arba esate sirgę kepenų liga, įskaitant hepatitą.** Pacientams, sergantiems kepenų liga, įskaitant lėtinį hepatitą B arba C, kurie jau buvo gydyti antiretrovirusiniais vaistais, kyla didesnė sunkių ir galbūt mirtinų kepenų komplikacijų rizika. Jeigu esate užsikrėtę hepatitu B, gydytojas atidžiai apsvarstys, kokį gydymo režimą geriausia Jums skirti.
- **Jeigu sergate hepatitu B.** Nustojus vartoti Biktarvy, kepenų sutrikimai gali pasunkėti.
→ Nenutraukite Biktarvy vartojimo, jeigu sergate hepatitu B. Iš pradžių pasitarkite su gydytoju. Daugiau informacijos žr. 3 skyriuje *Nenustokite vartoti Biktarvy.*
- **Jeigu esate sirgę inkstų liga arba jeigu tyrimai parodė inkstų sutrikimą.** Pradėdamas gydymą Biktarvy ir gydymo laikotarpiu gydytojas gali nurodyti atlikti kraujo tyrimus, kad galėtų stebėti, kaip veikia Jūsų inkstai.

Kol vartojate Biktarvy

Pradėję vartoti Biktarvy, stebėkite, ar neatsiranda:

- **uždegimo ar infekcijos požymių;**
- **šnarių skausmo, sustingimo ar kaulų sutrikimų.**

→ **Jeigu pastebėjote bent vieną iš šių simptomų, nedelsdami pasakykite gydytojui.** Daugiau informacijos pateikiama 4 skyriuje *Galimas šalutinis poveikis.*

Inkstų sutrikimai Jums gali pasireikšti vartojant Biktarvy ilgą laiką (žr. *Įspėjimai ir atsargumo priemonės*).

Šis vaistas nepagydo ŽIV infekcijos. Vartojant Biktarvy Jums vis tiek gali išsivystyti infekcijos ar kitos ligos, susijusios su ŽIV infekcija.

Vaikams ir paaugliams

Negalima skirti šio vaisto vaikams, jaunesniems kaip 2 metų arba sveriantiems mažiau kaip 14 kg (nepriklausomai nuo amžiaus). Biktarvy vartojimas vaikams, jaunesniems kaip 2 metų arba sveriantiems mažiau kaip 14 kg, dar neištirtas. Vaikams ir paaugliams, sveriantiems 25 kg arba daugiau, yra tiekiamos Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg plėvele dengtos tabletės.

Gauta pranešimų apie kaulų masės sumažėjimą, nustatytą kai kuriems vaikams nuo 3 iki mažiau kaip 12 metų, vartojusiems vieną iš Biktarvy sudėtyje esančių veikliųjų medžiagų (tenofovirą alafenamidą). Poveikis ilgalaikiai vaikų kaulų sveikatos būklei ir lūžių rizikai ateityje neaiškus. Jeigu reikalinga, gydytojas stebės Jūsų vaiko kaulų sveikatos būklę.

Kiti vaistai ir Biktarvy

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Biktarvy gali sąveikauti su kitais vaistais. Todėl gali pakisti Biktarvy ar kitų vaistų kiekis kraujyje. Dėl to Jūsų vartojami vaistai gali neveikti tinkamai arba gali pasunkėti šalutinis poveikis. Kai kuriais atvejais gydytojui gali reikėti pakoreguoti Jūsų vartojamą dozę arba patikrinti vaisto kiekį kraujyje.

Vaistai, kurių niekada negalima vartoti kartu su Biktarvy:

- **rifampicinas**, vartojamas tam tikroms bakterinėms infekcijoms, pvz., tuberkuliozei, gydyti;
- **jonažolė** (*Hypericum perforatum*), augalinis vaistas, vartojamas depresijai ir nerimui gydyti, arba preparatai, kurių sudėtyje jos yra.

→ Jeigu vartojate bent vieną iš šių vaistų, **Biktarvy nevirtokite ir nedelsdami pasakykite gydytojui.**

Pasakykite gydytojui, jeigu vartojate bet kurį iš toliau nurodytų vaistų:

- **vaistų, vartojamų ŽIV ir (arba) hepatitui B gydyti**, kurių sudėtyje yra:
 - adefoviro dipivoksilio, atazanaviro, biktegraviro, emtricitabino, lamivudino, tenofoviro alafenamido arba tenofoviro dizoproksilio;
- **antibiotikų, vartojamų bakterinėms infekcijoms gydyti**, kurių sudėtyje yra:
 - azitromicino, klaritromicino, rifabutino arba rifapentino;
- **vaistų nuo traukulių**, vartojamų epilepsijai gydyti, kurių sudėtyje yra:
 - karbamazepino, okskarbazepino, fenobarbitalio arba fenitoino;
- **imunosupresantų**, vartojamų organizmo imuniniam atsakui kontroliuoti po transplantacijos, kurių sudėtyje yra ciklosporino;
- **vaistų opoms gydyti**, kurių sudėtyje yra sukralfato.

→ **Pasakykite gydytojui, jei vartojate bet kurį iš šių vaistų.** Nenutraukite gydymo prieš tai nepasitarę su gydytoju.

Pasitarkite su gydytoju ar vaistininku, jei vartojate:

- skrandžio rūgštingumą mažinančių (**antacidinių**) vaistų, skirtų skrandžio opoms, rėmeniui arba rūgštiniam refluksui (rūgštinio turinio grįžtamajam tekėjimui iš skrandžio) gydyti, kurių sudėtyje yra aliuminio ir (arba) magnio hidroksido;
- **mineralų papildų** arba **vitaminų**, kurių sudėtyje yra magnio arba geležies.

→ **Prieš vartodami Biktarvy pasitarkite su gydytoju ar vaistininku**, jei vartojate bet kurį iš toliau nurodytų vaistų.

- **Antacidiniai vaistai ir papildai, kurių sudėtyje yra aliuminio ir (arba) magnio.** Biktarvy reikės vartoti ne vėliau kaip 2 valandas **prieš** antacidinių vaistų arba papildų, kurių sudėtyje yra aliuminio ir (arba) magnio, vartojimą; arba vartokite Biktarvy su maistu ne mažiau kaip 2 valandos **po to**. Tačiau jei esate nėščia, žr. „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“.
- **Geležies papildai.** Biktarvy reikės vartoti ne vėliau kaip 2 valandas **prieš** geležies papildus arba galite juos vartoti bet kuriuo metu kartu su maistu. Tačiau jei esate nėščia, žr. „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

- Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.
- Jeigu pastojote, nedelsdama apie tai pasakykite gydytojui ir pasiteiraukite jo, kokia galėtų būti Jums taikomo antiretrovirusinio gydymo nauda ir rizika Jums ir Jūsų vaikui.
- **Antacidiniai vaistai ir papildai, kurių sudėtyje yra aliuminio ir (arba) magnio:** nėštumo metu Biktarvy reikės vartoti ne vėliau kaip 2 valandas **prieš** arba 6 valandas **po** antacidinių vaistų arba papildų, kurių sudėtyje yra aliuminio ir (arba) magnio, vartojimo.
- **Papildai ar vaistai, kurių sudėtyje yra kalcio ir (arba) geležies:** nėštumo metu Biktarvy reikės vartoti ne vėliau kaip 2 valandas **prieš** arba 6 valandas **po** papildų arba vaistų, kurių sudėtyje yra kalcio ir (arba) geležies, vartojimo. Arba galite juos vartoti kartu su maistu bet kuriuo metu.

Jei Biktarvy vartojate nėštumo metu, gydytojas gali prašyti reguliariai atlikti kraujo ir kitokius diagnostinius tyrimus, kad galėtų stebėti Jūsų vaiko vystymąsi. Vaikams, kurių motinos nėštumo metu

vartojo nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorių (NATI), apsaugos nuo ŽIV nauda yra didesnė už galimą šalutinio poveikio pavojų.

Nežindykite gydymo Biktarvy metu. Tai būtina dėl to, kad kai kurios veikliosios šio vaisto medžiagos patenka į gydomos moters pieną. ŽIV infekuotoms moterims žindyti nerekomenduojama, nes per motinos pieną kūdikis gali užsikrėsti ŽIV. Jeigu žindote arba svarstote galimybę žindyti, **turite kuo greičiau pasitarti su gydytoju.**

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Biktarvy gali sukelti svaigulį. Jeigu vartojant Biktarvy, Jums svaigsta galva, negalima vairuoti ar važiuoti dviračiu ir naudoti bet kokių įrankių ar valdyti mechanizmų.

Biktarvy sudėtyje yra natrio

Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Biktarvy

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Biktarvy tabletės būna dviejų stiprumų. Jūsų gydytojas skirs Jūsų amžiui ir svoriui tinkamas tabletes.

Rekomenduojama dozė yra:

2 metų bei vyresniems vaikams, kurie sveria ne mažiau kaip 14 kg, bet mažiau kaip 25 kg: po vieną tabletę per parą kasdien valgio metu arba nevalgius (po vieną 30 mg/120 mg/15 mg tabletę).

Dėl kartoaus skonio tabletės nerekomenduojama kramtyti ar smulkinti.

Jeigu Jums sunku nuryti visą tabletę, ją galima padalyti per pusę. Vieną po kitos išgerkite abi tabletes puses, kad suvartotumėte visą dozę. Nelaikykite padalytų tablečių.

Tabletės vagelė yra skirta tik padėti tabletę perlaužti, jeigu Jūsų vaikui sunku nuryti visą tabletę.

90 dienų skirtoje sudėtinėje pakuotėje yra trys 30 dienų laikotarpiui skirtos pakuotės.

→ **Pasitarkite su gydytoju ar vaistininku, jei vartojate:**

- **skrandžio rūgštingumą mažinančių (antacidinių) vaistų**, skirtų skrandžio opoms, rėmeniui arba rūgštiniam refluiksui gydyti, kurių sudėtyje yra aliuminio ir (arba) magnio hidroksido;
- **mineralų papildų** arba **vitaminų**, kurių sudėtyje yra magnio arba geležies.

→ **Daugiau informacijos** apie šių vaistų vartojimą kartu su Biktarvy **žr. 2 skyriuje.**

Jeigu Jums taikoma dializė, Biktarvy paros dozę reikia suvartoti po dializės procedūros.

Ką daryti pavartojus per didelę Biktarvy dozę?

Jeigu atsitiktinai išgėrėte didesnę už rekomenduojamą Biktarvy dozę, Jums gali padidėti šio vaisto šalutinio poveikio pasireiškimo rizika (žr. 4 skyrių *Galimas šalutinis poveikis*).

Nedelsdami pasitarkite su gydytoju ar kreipkitės į artimiausią ligoninės priėmimo skyrių. Su savimi turėkite buteliuką arba dėžutę su tabletėmis, kad galėtumėte lengvai paaiškinti, kokius vaistus Jūs vartojote.

Pamiršus pavartoti Biktarvy

Svarbu nepraleisti nė vienos Biktarvy dozės.

Jeigu praleidote dozę:

- **jeigu tai pastebėjote praėjus ne daugiau kaip 18 valandų** nuo įprasto Biktarvy vartojimo laiko, išgerkite tabletę kiek galima greičiau. Kitą vaisto dozę vartokite įprastu metu;
- **jeigu tai pastebėjote praėjus 18 arba daugiau valandų** nuo įprasto Biktarvy vartojimo laiko, praleistos dozės nevartokite. Palaukite ir suvartokite kitą dozę įprastu laiku.

Jeigu mažiau kaip per 1 valandą po to, kai išgėrėte Biktarvy, **vėmėte**, turite suvartoti dar vieną tabletę. Jeigu vėmėte praėjus daugiau kaip 1 valandai po to, kai išgėrėte Biktarvy, dar vienos tabletės vartoti nereikia iki kitos dozės pagal įprastą vartojimo grafiką.

Nenustokite vartoti Biktarvy

Nenustokite vartoti Biktarvy prieš tai nepasitarę su gydytoju. Nustojus vartoti Biktarvy, gali labai pasikeisti būsimo gydymo veikimas. Jei dėl kokios priežasties gydymas Biktarvy nutraukiamas, pasitarkite su gydytoju prieš vėl pradėdami vartoti Biktarvy tabletes.

Kai lieka nedaug Biktarvy, įsigykite daugiau iš gydytojo arba vaistininko. Tai labai svarbu, nes net trumpą laiką nustojus vartoti šį vaistą, viruso kiekis gali pradėti didėti. Ši liga gali tapti atsparesnė gydymui.

Jeigu sergate ir ŽIV infekcija, ir hepatitu B, labai svarbu nenutraukti gydymo Biktarvy nepasitarus su gydytoju. Jums gali reikėti atlikti kraujo tyrimus kelis mėnesius po gydymo nutraukimo. Nerekomenduojama nutraukti gydymo pacientams, kuriems yra toli pažengusi kepenų liga ar cirozė, nes dėl to gali paūmėti hepatitas, kuris gali kelti pavojų gyvybei.

→ **Nedelsdami pasakykite gydytojui** apie naujus ar neįprastus simptomus, pasireiškusius nutraukus gydymą, ypač simptomus, kuriuos Jūs siejate su hepatitu B.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Galimas sunkus šalutinis poveikis: nedelsdami pasakykite gydytojui

- **Bet kokie uždegimo arba infekcijos požymiai.** Kai kuriems pacientams, sergantiems pažengusia ŽIV infekcija (AIDS) ir anksčiau sirgusiems oportunistinėmis infekcijomis (infekcijomis, pasireiškiančios žmonėms, kurių nusilpusi imuninė sistema), pradėjus ŽIV gydymą netrukus gali atsirasti ankstesnių infekcijų uždegimo požymių ir simptomų. Manoma, kad šie simptomai atsiranda gerėjant organizmo imuniniam atsakui, kuris leidžia organizmui kovoti su infekcijomis, kurios galbūt buvo organizme be pastebimų simptomų.
- Pradėjus vartoti vaistus ŽIV infekcijai gydyti, taip pat gali pasireikšti **autoimuniniai sutrikimai**, kai imuninė sistema puola sveikus organizmo audinius. Autoimuniniai sutrikimai gali pasireikšti, nuo gydymo pradžios praėjus daug mėnesių. Stebėkite, ar nepasireiškė bet kokie infekcijos simptomai ar kiti simptomai, pvz.:
 - raumenų silpnumas;
 - silpnumas, prasidedantis plaštakose bei pėdose ir plintantis link liemens;
 - palpitacijos (stiprus, juntamas širdies plakimas), drebulys arba padidėjęs aktyvumas.

→ **Jeigu pastebėjote bent vieną iš šių ar kitų uždegimo ar infekcijos simptomų, nedelsdami praneškite gydytojui.**

Dažnas šalutinis poveikis

(gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- depresija
- nenormalūs sapnai
- galvos skausmas
- svaigulys
- viduriavimas
- pykinimas
- nuovargis

Nedažnas šalutinis poveikis

(gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- mažas raudonųjų kraujo kūnelių skaičius (*anemija*)
- vėmimas
- pilvo skausmas
- virškinimo sutrikimai, pasireiškiantys diskomfortu po valgio (*dispepsija*)
- pilvo pūtimas (*dujų susikaupimas*)
- veido, lūpų, liežuvio arba ryklės sutinimas (*angioneurozinė edema*)
- niežulys (*niežėjimas*)
- išbėrimas
- dilgėlinė (*urtikarija*)
- sąnarių skausmas (*artralgija*)
- mintys apie savižudybę ir bandymai nusižudyti (ypač pacientams, kuriems jau anksčiau buvo depresija arba psichikos sveikatos problemų)
- nerimas
- miego sutrikimai

Kraujo tyrimai taip pat gali rodyti:

- medžiagų, vadinamų bilirubinu ir (arba) serumo kreatininu, koncentracijos padidėjimą kraujyje.

Retas šalutinis poveikis

(gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1000 asmenų)

- Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromas (SJS) yra sunki gyvybei grėsmę kelianti būklė, kuri paprastai prasideda į gripą panašiais simptomais. Po kelių dienų atsiranda kitų simptomų, įskaitant:
 - skausmingą odos paraudimą arba tapimą violetine, kai oda atrodo kaip nudegusi ir lupasi,
 - odoje, burnoje, nosyje ir ant lytinių organų atsiradusias pūsles,
 - akių paraudimą, skausmą, ašarojimą.

→ Jeigu Jums pasireiškė kuris nors iš šių simptomų, nedelsdami nutraukite vaisto vartojimą ir tuoj pat pasakykite gydytojui.

→ Jeigu bet kuris šalutinis poveikis tampa sunkus, pasakykite gydytojui.

Kitas poveikis, kuris gali pasireikšti gydant nuo ŽIV

Toliau nurodyto šalutinio poveikio dažnis nežinomas (dažnis negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

- **Poveikis kaulams.** Taikant kombinuotą antiretrovirusinį gydymą, pvz., Biktarvy, kai kuriems pacientams gali atsirasti kaulų liga, vadinama *kaulų nekroze* (kaulų audinio žuvimas, atsiradęs sutrikus kraujo patekimui į kaulą). Tarp daugelio šios ligos rizikos veiksnių gali būti ilgalaikis tokio tipo vaisto vartojimas, kortikosteroidų vartojimas, alkoholio vartojimas, labai nusilpusi imuninė sistema ir antsvoris. Kaulų nekrozės požymiai yra šie:
 - sąnarių sustingimas,
 - sąnarių (ypač klubų, kelių ir pečių) gėla ir skausmas,

- judėjimo sutrikimas.

→ Jeigu pastebite kuriuos nors iš šių simptomų, pasakykite gydytojui.

Gydymo nuo ŽIV metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su sveikatos būklės pagerėjimu ir gyvenimo būdu, o lipidų pokyčiai kai kuriais atvejais yra susiję su vaistų nuo ŽIV vartojimu. Jūsų gydytojas tirs, ar neatsiranda tokių pokyčių.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Biktarvy

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir buteliuko arba lizdinių juostelių po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Buteliuką laikyti sandarų. Nenaudoti, jeigu atidarius buteliuką matomas pažeistas sandariklis arba jo nėra.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Biktarvy sudėtis

Veikliosios medžiagos yra biktegraviras, emtricitabinas ir tenofoviras alafenamidas. Kiekvienoje Biktarvy tabletėje yra biktegraviro natrio druskos, kas atitinka 30 mg biktegraviro, 120 mg emtricitabino ir tenofoviro alafenamido fumarato, kas atitinka 15 mg tenofoviro alafenamido.

Pagalbinės medžiagos

Tabletės šerdis:

mikrokristalinė celiuliozė (E460), kroskarmeliozės natrio druska (E468), magnio stearatas (E470b).

Plėvelė:

polivinilo alkoholis (E203), titano dioksidas (E171), makrogolis (E1521), talkas (E553b), raudonasis geležies oksidas (E172), juodasis geležies oksidas (E172).

Biktarvy išvaizda ir kiekis pakuotėje

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg plėvele dengtos tabletės yra rožinės kapsulės formos plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „BVY“, o kitoje pusėje yra vagelė.

Tabletės yra tiekiamos buteliukais. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Biktarvy tiekiamas buteliukuose po 30 tablečių ir pakuotėse, kuriose yra po 3 buteliukus, kiekviename iš jų yra po 30 tablečių. Kiekviename buteliuke yra silikagelio sausiklio, kurį reikia laikyti buteliuke, kad apsaugotų tabletes. Silikagelis yra atskirame paketėlyje arba dėžutėje; negalima jo praryti.

Registruotojas

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Airija

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas .

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Biktarvy 50 mg / 200 mg / 25 mg plėvele dengtos tabletės biktegraviras, emtricitabinas, tenofoviras alafenamidas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Jei Biktarvy yra skirtas Jūsų vaikui, atkreipkite dėmesį, kad visa šiame lapelyje pateikta informacija yra skirta Jūsų vaikui (tokiu atveju „Jūs“ reikia suprasti kaip „Jūsų vaikas“).

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Biktarvy ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Biktarvy
3. Kaip vartoti Biktarvy
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Biktarvy
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Biktarvy ir kam jis vartojamas

Biktarvy sudėtyje yra trys veikliosios medžiagos:

- **biktegraviras**, antiretrovirusinis vaistas, vadinamas integrazės grandinės pernašos inhibitoriumi (angl. *integrase strand transfer inhibitor*, INSTI);
- **emtricitabinas**, antiretrovirusinis vaistas, vadinamas nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriumi (NATI);
- **tenofoviras alafenamidas**, antiretrovirusinis vaistas, vadinamas nukleotidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriumi (NtATI).

Biktarvy yra viena tabletė, skirta suaugusiųjų, paauglių ir 2 metų bei vyresnių vaikų, kurie sveria ne mažiau kaip 14 kg, žmogaus imunodeficito viruso 1 (ŽIV-1) infekcijai gydyti.

Biktarvy mažina ŽIV kiekį Jūsų organizme. Tai sustiprins Jūsų imuninę sistemą ir sumažins su ŽIV infekcija susijusios ligos atsiradimo riziką.

2. Kas žinotina prieš vartojant Biktarvy

Biktarvy vartoti draudžiama

- jeigu yra **alergija biktegravirui, emtricitabinui, tenofovirui alafenamidui** arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- Jeigu šiuo metu vartojate bent vieną iš šių vaistų:
 - **rifampiciną**, vartojamą tam tikroms bakterinėms infekcijoms, pvz., tuberkuliozei, gydyti;
 - **jonažolių** (*Hypericum perforatum*), augalinį vaistą, vartojamą depresijai ir nerimui gydyti, arba preparatus, kurių sudėtyje yra jonažolių.

→ Jeigu Jums tinka bent vienas iš šių punktų, **Biktarvy nevertokite ir nedelsdami pasakykite gydytojui.**

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju prieš pradėdami vartoti Biktarvy:

- **Jeigu turite kepenų sutrikimų arba esate sirgę kepenų liga, įskaitant hepatitą.** Pacientams, sergantiems kepenų liga, įskaitant lėtinį hepatitą B arba C, kurie jau buvo gydyti antiretrovirusiniais vaistais, kyla didesnė sunkių ir galbūt mirtinų kepenų komplikacijų rizika. Jeigu esate užsikrėtę hepatitu B, gydytojas atidžiai apsvarstys, kokį gydymo režimą geriausia Jums skirti.
- **Jeigu sergate hepatitu B.** Nustojus vartoti Biktarvy, kepenų sutrikimai gali pasunkėti.
→ Nenutraukite Biktarvy vartojimo, jeigu sergate hepatitu B. Iš pradžių pasitarkite su gydytoju. Daugiau informacijos žr. 3 skyriuje *Nenustokite vartoti Biktarvy.*
- **Jeigu esate sirgę inkstų liga arba jeigu tyrimai parodė inkstų sutrikimą.** Pradėdamas gydymą Biktarvy ir gydymo laikotarpiu gydytojas gali nurodyti atlikti kraujo tyrimus, kad galėtų stebėti, kaip veikia Jūsų inkstai.

Kol vartojate Biktarvy

Pradėję vartoti Biktarvy, stebėkite, ar neatsiranda:

- **uždegimo ar infekcijos požymių;**
- **šonarių skausmo, sustingimo ar kaulų sutrikimų.**

→ **Jeigu pastebėjote bent vieną iš šių simptomų, nedelsdami pasakykite gydytojui.** Daugiau informacijos pateikiama 4 skyriuje *Galimas šalutinis poveikis.*

Inkstų sutrikimai Jums gali pasireikšti vartojant Biktarvy ilgą laiką (žr. *Įspėjimai ir atsargumo priemonės*).

Šis vaistas nepagydo ŽIV infekcijos. Vartojant Biktarvy Jums vis tiek gali išsivystyti infekcijos ar kitos ligos, susijusios su ŽIV infekcija.

Vaikams ir paaugliams

Negalima skirti šio vaisto vaikams ir paaugliams, sveriantiems mažiau kaip 25 kg (nepriklausomai nuo amžiaus). 2 metų ir vyresniems vaikams, sveriantiems ne mažiau kaip 14 kg, bet mažiau kaip 25 kg, yra tiekiamos Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg plėvele dengtos tabletės. Biktarvy vartojimas vaikams, jaunesniems kaip 2 metų arba sveriantiems mažiau kaip 14 kg, dar neištirtas.

Gauta pranešimų apie kaulų masės sumažėjimą, nustatytą kai kuriems vaikams nuo 3 iki mažiau kaip 12 metų, vartojusiems vieną iš Biktarvy sudėtyje esančių veikliųjų medžiagų (tenofovirą alafenamidą). Poveikis ilgalaikiai vaikų kaulų sveikatos būklei ir lūžių rizikai ateityje neišskus. Jeigu reikalinga, gydytojas stebės Jūsų vaiko kaulų sveikatos būklę.

Kiti vaistai ir Biktarvy

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Biktarvy gali sąveikauti su kitais vaistais. Todėl gali pakisti Biktarvy ar kitų vaistų kiekis kraujyje. Dėl to Jūsų vartojami vaistai gali neveikti tinkamai arba gali pasunkėti šalutinis poveikis. Kai kuriais atvejais gydytojui gali reikėti pakoreguoti Jūsų vartojamą dozę arba patikrinti vaisto kiekį kraujyje.

Vaistai, kurių niekada negalima vartoti kartu su Biktarvy:

- **rifampicinas**, vartojamas tam tikroms bakterinėms infekcijoms, pvz., tuberkuliozei, gydyti;
- **jonažolė** (*Hypericum perforatum*), augalinis vaistas, vartojamas depresijai ir nerimui gydyti, arba preparatai, kurių sudėtyje jos yra.

→ Jeigu vartojate bent vieną iš šių vaistų, **Biktarvy nevartokite ir nedelsdami pasakykite gydytojui.**

Pasakykite gydytojui, jeigu vartojate bet kurį iš toliau nurodytų vaistų:

- **vaistų, vartojamų ŽIV ir (arba) hepatitui B gydyti**, kurių sudėtyje yra:
 - adefoviro dipivoksilio, atazanaviro, biktegraviro, emtricitabino, lamivudino, tenofoviro alafenamido arba tenofoviro dizoproksilio;
- **antibiotikų, vartojamų bakterinėms infekcijoms gydyti**, kurių sudėtyje yra:
 - azitromicino, klaritromicino, rifabutino arba rifapentino;
- **vaistų nuo traukulių**, vartojamų epilepsijai gydyti, kurių sudėtyje yra:
 - karbamazepino, okskarbazepino, fenobarbitalio arba fenitoino;
- **imunosupresantų**, vartojamų organizmo imuniniam atsakui kontroliuoti po transplantacijos, kurių sudėtyje yra ciklosporino;
- **vaistų opoms gydyti**, kurių sudėtyje yra sukralfato.

→ **Pasakykite gydytojui, jei vartojate bet kurį iš šių vaistų.** Nenutraukite gydymo prieš tai nepasitarę su gydytoju.

Pasitarkite su gydytoju ar vaistininku, jei vartojate:

- skrandžio rūgštingumą mažinančių (**antacidinių**) vaistų, skirtų skrandžio opoms, rėmeniui arba rūgštiniam refluksui (rūgštinio turinio grįžtamajam tekėjimui iš skrandžio) gydyti, kurių sudėtyje yra aliuminio ir (arba) magnio hidroksido;
- **mineralų papildų** arba **vitaminų**, kurių sudėtyje yra magnio arba geležies.

→ **Prieš vartodami Biktarvy pasitarkite su gydytoju ar vaistininku**, jei vartojate bet kurį iš toliau nurodytų vaistų.

- **Antacidiniai vaistai ir papildai, kurių sudėtyje yra aliuminio ir (arba) magnio.** Biktarvy reikės vartoti ne vėliau kaip 2 valandas **prieš** antacidinių vaistų arba papildų, kurių sudėtyje yra aliuminio ir (arba) magnio, vartojimą; arba vartokite Biktarvy su maistu ne mažiau kaip 2 valandos **po to**. Tačiau jei esate nėščia, žr. „*Nėštumas ir žindymo laikotarpis*“.
- **Geležies papildai.** Biktarvy reikės vartoti ne vėliau kaip 2 valandas **prieš** geležies papildus arba galite juos vartoti bet kuriuo metu kartu su maistu. Tačiau jei esate nėščia, žr. „*Nėštumas ir žindymo laikotarpis*“.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

- Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.
- Jeigu pastojote, nedelsdama apie tai pasakykite gydytojui ir pasiteiraukite jo, kokia galėtų būti Jums taikomo antiretrovirusinio gydymo nauda ir rizika Jums ir Jūsų vaikui.
- **Antacidiniai vaistai ir papildai, kurių sudėtyje yra aliuminio ir (arba) magnio:** nėštumo metu Biktarvy reikės vartoti ne vėliau kaip 2 valandas **prieš** arba 6 valandas **po** antacidinių vaistų arba papildų, kurių sudėtyje yra aliuminio ir (arba) magnio, vartojimo.
- **Papildai ar vaistai, kurių sudėtyje yra kalcio ir (arba) geležies:** nėštumo metu Biktarvy reikės vartoti ne vėliau kaip 2 valandas **prieš** arba 6 valandas **po** papildų arba vaistų, kurių sudėtyje yra kalcio ir (arba) geležies, vartojimo. Arba galite juos vartoti kartu su maistu bet kuriuo metu.

Jei Biktarvy vartojate nėštumo metu, gydytojas gali prašyti reguliariai atlikti kraujo ir kitokius diagnostinius tyrimus, kad galėtų stebėti Jūsų vaiko vystymąsi. Vaikams, kurių motinos nėštumo metu vartojo nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorių (NATI), apsaugos nuo ŽIV nauda yra didesnė už galimą šalutinio poveikio pavojų.

Nežindykite gydymo Biktarvy metu. Tai būtina dėl to, kad kai kurios veikliosios šio vaisto medžiagos patenka į gydomos moters pieną. ŽIV infekuotoms moterims žindyti nerekomenduojama, nes per motinos pieną kūdikis gali užsikrėsti ŽIV. Jeigu žindote arba svarstote galimybę žindyti, **turite kuo greičiau pasitarti su gydytoju.**

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Biktarvy gali sukelti svaigulį. Jeigu vartojant Biktarvy, Jums svaigsta galva, negalima vairuoti ar važiuoti dviračiu ir naudoti bet kokių įrankių ar valdyti mechanizmų.

Biktarvy sudėtyje yra natrio

Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Biktarvy

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Biktarvy tabletės būna dviejų stiprumų. Jūsų gydytojas skirs Jūsų amžiui ir svoriui tinkamas tabletes.

Rekomenduojama dozė yra:

Suaugusiesiems, paaugliams ir vaikams, kurie sveria ne mažiau kaip 25 kg: po vieną tabletę per parą kasdien, valgio metu arba nevalgius (po vieną 50 mg/200 mg/25 mg tabletę).

Dėl kartoaus skonio tabletės nerekomenduojama kramtyti ar smulkinti.

Jeigu Jums sunku nuryti visą tabletę, ją galima padalyti per pusę. Vieną po kitos išgerkite abi tabletes puses, kad suvartotumėte visą dozę. Nelaikykite padalytų tablečių.

Biktarvy 30 dienų skirtoje lizdinių plokštelių pakuotėje yra keturios 7 tablečių lizdinės juostelės ir viena 2 tablečių lizdinė juostelė. Kad būtų lengviau stebėti vaisto vartojimą 30 dienų, ant 7 tablečių lizdinės juostelės yra išspausdinti savaitės dienų pavadinimai, o ant 2 tablečių lizdinės juostelės galite užrašyti atitinkamas savaitės dienas.

90 dienų skirtoje sudėtinėje pakuotėje yra trys 30 dienų laikotarpiui skirtos pakuotės.

→ Pasitarkite su gydytoju ar vaistininku, jei vartojate:

- **skrandžio rūgštingumą mažinančių (antacidinių) vaistų**, skirtų skrandžio opoms, rėmeniui arba rūgštiniam refluiksui gydyti, kurių sudėtyje yra aliuminio ir (arba) magnio hidroksido;
- **mineralų papildų arba vitaminų**, kurių sudėtyje yra magnio arba geležies.

→ Daugiau informacijos apie šių vaistų vartojimą kartu su Biktarvy žr. 2 skyriuje.

Jeigu Jums taikoma dializė, Biktarvy paros dozę reikia suvartoti po dializės procedūros.

Ką daryti pavartojus per didelę Biktarvy dozę?

Jeigu atsitiktinai išgėrėte didesnę už rekomenduojamą Biktarvy dozę, Jums gali padidėti šio vaisto šalutinio poveikio pasireiškimo rizika (žr. 4 skyrių *Galimas šalutinis poveikis*).

Nedelsdami pasitarkite su gydytoju ar kreipkitės į artimiausią ligoninės priėmimo skyrių. Su savimi turėkite buteliuką arba dėžutę su tabletėmis, kad galėtumėte lengvai paašškinti, kokius vaistus Jūs vartojote.

Pamiršus pavartoti Biktarvy

Svarbu nepraleisti nė vienos Biktarvy dozės.

Jeigu praleidote dozę:

- **jeigu tai pastebėjote praėjus ne daugiau kaip 18 valandų** nuo įprasto Biktarvy vartojimo laiko, išgerkite tabletę kiek galima greičiau. Kitą vaisto dozę vartokite įprastu metu;
- **jeigu tai pastebėjote praėjus 18 arba daugiau valandų** nuo įprasto Biktarvy vartojimo laiko, praleistos dozės nevartokite. Palaukite ir suvartokite kitą dozę įprastu laiku.

Jeigu mažiau kaip per 1 valandą po to, kai išgėrėte Biktarvy, **vėmėte**, turite suvartoti dar vieną tabletę. Jeigu vėmėte praėjus daugiau kaip 1 valandai po to, kai išgėrėte Biktarvy, dar vienos tabletės vartoti nereikia iki kitos dozės pagal įprastą vartojimo grafiką.

Nenustokite vartoti Biktarvy

Nenustokite vartoti Biktarvy prieš tai nepasitarę su gydytoju. Nustojus vartoti Biktarvy, gali labai pasikeisti būsimo gydymo veikimas. Jei dėl kokios priežasties gydymas Biktarvy nutraukiamas, pasitarkite su gydytoju prieš vėl pradėdami vartoti Biktarvy tabletes.

Kai lieka nedaug Biktarvy, įsigykite daugiau iš gydytojo arba vaistininko. Tai labai svarbu, nes net trumpą laiką nustojus vartoti šį vaistą, viruso kiekis gali pradėti didėti. Ši liga gali tapti atsparesnė gydymui.

Jeigu sergate ir ŽIV infekcija, ir hepatitu B, labai svarbu nenutraukti gydymo Biktarvy nepasitarus su gydytoju. Jums gali reikėti atlikti kraujo tyrimus kelis mėnesius po gydymo nutraukimo. Nerekomenduojama nutraukti gydymo pacientams, kuriems yra toli pažengusi kepenų liga ar cirozė, nes dėl to gali paūmėti hepatitas, kuris gali kelti pavojų gyvybei.

→ **Nedelsdami pasakykite gydytojui** apie naujus ar neįprastus simptomus, pasireiškusius nutraukus gydymą, ypač simptomus, kuriuos Jūs siejate su hepatitu B.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Galimas sunkus šalutinis poveikis: nedelsdami pasakykite gydytojui

- **Bet kokie uždegimo arba infekcijos požymiai.** Kai kuriems pacientams, sergantiems pažengusia ŽIV infekcija (AIDS) ir anksčiau sirgusiems oportunistinėmis infekcijomis (infekcijomis, pasireiškiančios žmonėms, kurių nusilpusi imuninė sistema), pradėjus ŽIV gydymą netrukus gali atsirasti ankstesnių infekcijų uždegimo požymių ir simptomų. Manoma, kad šie simptomai atsiranda gerėjant organizmo imuniniam atsakui, kuris leidžia organizmui kovoti su infekcijomis, kurios galbūt buvo organizme be pastebimų simptomų.
- Pradėjus vartoti vaistus ŽIV infekcijai gydyti, taip pat gali pasireikšti **autoimuniniai sutrikimai**, kai imuninė sistema puola sveikus organizmo audinius. Autoimuniniai sutrikimai gali pasireikšti, nuo gydymo pradžios praėjus daug mėnesių. Stebėkite, ar nepasireiškė bet kokie infekcijos simptomai ar kiti simptomai, pvz.:
 - raumenų silpnumas;

- silpnumas, prasidedantis plaštakose bei pėdose ir plintantis link liemens;
- palpitacijos (stiprus, juntamas širdies plakimas), drebulys arba padidėjęs aktyvumas.

→ Jeigu pastebėjote bent vieną iš šių ar kitų uždegimo ar infekcijos simptomų, nedelsdami praneškite gydytojui.

Dažnas šalutinis poveikis

(gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- depresija
- nenormalūs sapnai
- galvos skausmas
- svaigulys
- viduriavimas
- pykinimas
- nuovargis

Nedažnas šalutinis poveikis

(gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- mažas raudonųjų kraujo kūnelių skaičius (*anemija*)
- vėmimas
- pilvo skausmas
- virškinimo sutrikimai, pasireiškiantys diskomfortu po valgio (*dispepsija*)
- pilvo pūtimas (*dujų susikaupimas*)
- veido, lūpų, liežuvio arba ryklės sutinimas (*angioneurozinė edema*)
- niežulys (*niežėjimas*)
- išbėrimas
- dilgėlinė (*urtikarija*)
- sąnarių skausmas (*artralgija*)
- mintys apie savižudybę ir bandymai nusižudyti (ypač pacientams, kuriems jau anksčiau buvo depresija arba psichikos sveikatos problemų)
- nerimas
- miego sutrikimai

Kraujo tyrimai taip pat gali rodyti:

- medžiagų, vadinamų bilirubinu ir (arba) serumo kreatininu, koncentracijos padidėjimą kraujyje.

Retas šalutinis poveikis

(gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1000 asmenų)

- Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromas (SJS) yra sunki gyvybei grėsmę kelianti būklė, kuri paprastai prasideda į gripą panašiais simptomais. Po kelių dienų atsiranda kitų simptomų, įskaitant:
 - skausmingą odos paraudimą arba tapimą violetine, kai oda atrodo kaip nudegusi ir lupasi,
 - odoje, burnoje, nosyje ir ant lytinių organų atsiradusias pūsles,
 - akių paraudimą, skausmą, ašarojimą.

→ Jeigu Jums pasireiškė kuris nors iš šių simptomų, nedelsdami nutraukite vaisto vartojimą ir tuoj pat pasakykite gydytojui.

→ Jeigu bet kuris šalutinis poveikis tampa sunkus, pasakykite gydytojui.

Kitas poveikis, kuris gali pasireikšti gydant nuo ŽIV

Toliau nurodyto šalutinio poveikio dažnis nežinomas (dažnis negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

- **Poveikis kaulams.** Taikant kombinuotą antiretrovirusinį gydymą, pvz., Biktarvy, kai kuriems pacientams gali atsirasti kaulų liga, vadinama *kaulų nekroze* (kaulų audinio žuvimas, atsiradęs sutrikus kraujo patekimui į kaulą). Tarp daugelio šios ligos rizikos veiksnių gali būti ilgalaikis tokio tipo vaisto vartojimas, kortikosteroidų vartojimas, alkoholio vartojimas, labai nusilpusi imuninė sistema ir antsvoris. Kaulų nekrozės požymiai yra šie:
 - sąnarių sustingimas,
 - sąnarių (ypač klubų, kelių ir pečių) gėla ir skausmas,
 - judėjimo sutrikimas.

→ Jeigu pastebite kuriuos nors iš šių simptomų, pasakykite gydytojui.

Gydymo nuo ŽIV metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su sveikatos būklės pagerėjimu ir gyvenimo būdu, o lipidų pokyčiai kai kuriais atvejais yra susiję su vaistų nuo ŽIV vartojimu. Jūsų gydytojas tirs, ar neatsiranda tokių pokyčių.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Biktarvy

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir buteliuko arba lizdinių juostelių po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Buteliukas

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Buteliuką laikyti sandarų. Nenaudoti, jeigu atidarius buteliuką matomas pažeistas sandariklis arba jo nėra.

Lizdinė plokštelė

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Negalima vartoti, jei lizdinę plokštelę dengianti folija įplyšusi arba pradurta.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Biktarvy sudėtis

Veikliosios medžiagos yra biktegraviras, emtricitabinas ir tenofovirus alafenamidas. Kiekvienoje Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg tabletėje yra biktegraviro natrio druskos, kas atitinka 50 mg biktegraviro, 200 mg emtricitabino ir tenofoviro alafenamido fumarato, kas atitinka 25 mg tenofoviro alafenamido.

Pagalbinės medžiagos

Tabletės šerdis:

mikrokristalinė celiuliozė (E460), kroskarmeliozės natrio druska (E468), magnio stearatas (E470b).

Plėvelė:

polivinilo alkoholis (E203), titano dioksidas (E171), makrogolis (E1521), talkas (E553b), raudonasis geležies oksidas (E172), juodasis geležies oksidas (E172).

Biktarvy išvaizda ir kiekis pakuotėje

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg plėvele dengtos tabletės yra violetiškai rudos kapsulės formos plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „GSI“, o kitoje pusėje – „9883“.

Tabletės tiekiamos arba buteliukais, arba lizdinių plokštelių pakuotėmis. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Buteliukas

Biktarvy tiekiamas buteliukuose po 30 tablečių ir pakuotėse, kuriose yra po 3 buteliukus, kiekviename iš jų yra po 30 tablečių. Kiekviename buteliuke yra silikagelio sausiklio, kurį reikia laikyti buteliuke, kad apsaugotų tabletes. Silikagelis yra atskirame paketėlyje arba dėžutėje; negalima jo praryti.

Lizdinė plokštelė

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg tabletės taip pat tiekiamos lizdinių plokštelių pakuotėmis, kuriose yra po 30 tablečių, ir sudėtinėmis pakuotėmis, kuriose yra po 3 dėžutes, kiekvienoje iš jų yra po 30 tablečių. Kiekvienoje atskiroje pakuotėje yra 4 x lizdinės juostelės po 7 tabletes ir 1 x lizdinė juostelė su 2 tabletėmis. Kiekvienoje lizdinės plokštelės ertmėje yra sausiklio, kurio negalima išimti ar nuryti.

Registruotojas

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Airija

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas .

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.